



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Was erwarten Anästhesisten von Chirurgen

Tucci, Michael ; von Deschwanden, Corinna

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124528>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Tucci, Michael; von Deschwanden, Corinna (2016). Was erwarten Anästhesisten von Chirurgen. Swiss Knife, 2016(1):18-19.

SWISS

Knife



Focus:
Molekulares Profil beim Kolorektalkarzinom



Arbeitsplatz Chirurgie:
Was erwarten Anästhesisten von Chirurgen?



Surgery Elsewhere:
Practicing in Northern Indiana





Das Kantonsspital Glarus ist die Drehscheibe der Gesundheitsversorgung in der Region. Seit mehr als 130 Jahren bietet es medizinische und pflegerische Kompetenz für die Bevölkerung des Kantons Glarus und der angrenzenden Regionen. Das Kantonsspital Glarus ist ein Krankenhaus mit dem Leistungsauftrag der erweiterten Grundversorgung. Die Chirurgische Klinik bietet die Viszeralchirurgie, die Thorax- und Gefässchirurgie und die gesamte Traumatologie (ausgenommen Wirbelsäulen- und Neurotraumatologie) an. Die Spezialdisziplinen Handchirurgie, Orthopädie, Urologie, Neurochirurgie und plastische Chirurgie werden durch Konsiliarärzte abgedeckt. Die Chirurgische Klinik ist eine Weiterbildungsstätte der Kategorie B3 und ACU2 für den Schwerpunkt Allgemein- und Unfallchirurgie.

Infolge Pensionierung des derzeitigen Stelleninhabers suchen wir **ab 1. Februar 2017 oder nach Vereinbarung** eine/n

Chefärztin/Chefarzt Chirurgie und Mitglied der Geschäftsleitung

Ihre Aufgaben

- Sie leiten die Chirurgische Klinik
- Sie arbeiten eng mit den anderen Kliniken interdisziplinär und interprofessionell zusammen
- Sie engagieren sich in der Weiterbildung der Assistenzärzte
- Als Mitglied der Geschäftsleitung verantworten Sie die operativen Patientenprozesse und vertreten dort die Frauenklinik, die Notfallstation und die dazugehörenden Pflegeorganisationen
- Sie leiten Projekte mit internen und externen Partnern und vernetzen sich mit Institutionen, Zuweisern und Behörden

Ihr Profil

- Sie verfügen über einen Facharzttitel Chirurgie und einen Zusatz- oder Schwerpunkttitle in einem chirurgischen Spezialgebiet
- Sie verfügen über eine breite klinische Kompetenz sowie Erfahrung in leitender Funktion
- Sie prägen die Klinik als erfahrene Führungskraft durch Ihre motivierende, initiative und kommunikative Persönlichkeit. Dabei ist Ihnen die interprofessionelle und interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig
- Eine Managementausbildung ist erwünscht

Ihre Zukunft

Für Ihre ambulanten und stationären Behandlungen steht Ihnen eine moderne Infrastruktur zur Verfügung. In der abwechslungsreichen und spannenden Aufgabe in unserem interdisziplinären Umfeld haben Sie die Chance, die Kultur und die Zukunft des Kantonsspitals Glarus persönlich mitzugestalten. Für die anspruchsvolle Aufgabe können wir Ihnen grosszügige Anstellungsbedingungen bieten.

Für weitere Auskünfte steht Ihnen Herr Dr. med. André Rotzer, Chefarzt Chirurgie, Tel. 055 646 33 00 und Herr lic. oec. Markus Hauser, Direktor, Tel. 055 646 31 00 gerne zur Verfügung.

Ihre vollständige schriftliche Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte an:

Frau Bernadette Meli, Leiterin Personalmanagement
Kantonsspital Glarus, Burgstrasse 99, 8750 Glarus
E-Mail: personal@ksgl.ch, www.ksgl.ch

Wandel und Kontinuität

Liebe Leserin, lieber Leser

Das swiss knife lebt von den Menschen, die hinter den Zeilen stecken, also dem Editorial Board. Unser ganz bewusst heterogen zusammengesetztes Board (verschiedene Landesteile, unterschiedliche Arten von Spitälern und viele individuelle Köpfe) ist das Gremium, das die zu behandelnden Themen auswählt, diskutiert, verwirft und so lange an ihnen feilt, bis wir glauben, dass es passt.

Zwei der profiliertesten dieser Köpfe verlassen leider unser Team – Vital Schreiber und Kuno Lehmann. Vital Schreiber war das dienstälteste Redaktionsmitglied, das beinahe von den Anfängen an unser Blatt geprägt hat. Seine Stärke war vor allem die Standfestigkeit in Diskussionen, deren Basis eine fundierte Kenntnis standespolitischer Vorgänge war. Kuno Lehmann war ebenfalls über viele Jahre ein treuer und akribisch arbeitender Wegbegleiter – anfangs als Junior Editor, später als Redaktor – und dank seines unbeirrten Charakters ein Fels in jeder Brandung. Wir danken den beiden für ihren langjährigen Einsatz und ihr aussergewöhnliches Engagement, wünschen ihnen alles Gute für ihre Zukunft und hoffen, dass wir sie als Autoren gelegentlich wieder gewinnen können.

Zwei neue Redaktionsmitglieder sind zu uns gestossen – André Rotzer, Chefarzt Chirurgie am Kantonsspital Glarus, und Beat Schnüriger, Oberarzt am Inselspital Bern. Seit letztem Jahr ist bereits mit Christian Nebiker ein Oberarzt aus Basel bestens ins Team integriert. Wir begrüssen die neuen Mitstreiter, die sich bereits mit guten Ideen eingeführt haben, und wünschen uns mit ihnen lebhaft und konstruktive Redaktionssitzungen am Olteners Bahnhofsbuffet wie bis anhin.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen
Stefan Breitenstein
Senior Editor

Changement et continuité



Chère lectrice, cher lecteur,

swiss knife vit grâce à celles et ceux qui sont derrière ses lignes, c'est-à-dire l'Editorial Board. Notre Board, dont la composition est volontairement hétérogène (différentes régions, divers types d'hôpitaux et beaucoup d'intervenants à titre individuel) est le comité qui sélectionne les thèmes à traiter, en débat, les récuse et les peaufine aussi longtemps qu'il le faut, jusqu'à ce que nous estimions qu'ils conviennent.

Deux de nos intervenants les plus en vue, Vital Schreiber et Kuno Lehmann, quittent malheureusement notre équipe. Vital Schreiber était le plus ancien membre de la rédaction, qui a marqué notre revue de son empreinte quasiment dès le début. Son point fort résidait surtout dans la fermeté dont il faisait preuve dans les débats, fermeté reposant sur une solide connaissance des problèmes de politique professionnelle. Kuno Lehmann a lui aussi été pendant des années un compagnon de route fidèle, aux méthodes de travail pointilleuses, d'abord comme Junior Editor, puis comme rédacteur qui, avec son caractère bien trempé, ne se laissait pas impressionner. Nous les remercions tous deux pour le travail qu'ils ont effectué pendant de longues années et pour leur exceptionnel engagement, et nous leur souhaitons le meilleur pour l'avenir qui les attend en espérant que nous pourrions à nouveau, à l'occasion, les voir encore rédiger pour nous des articles.

Deux nouveaux membres de la rédaction nous ont rejoints – André Rotzer, médecin-chef en chirurgie à l'hôpital cantonal de Glaris, et Beat Schnüriger, chef de clinique à l'hôpital de Berne. Depuis l'an dernier, en la personne de Christian Nebiker, un médecin chef de service bâlois est déjà parfaitement intégré dans l'équipe. Nous avons le plaisir d'accueillir ces nouveaux collaborateurs, qui se sont déjà signalés par leurs bonnes idées, et nous espérons avoir avec eux des réunions de rédaction aussi animées que constructives au buffet de la gare d'Olten, comme de coutume.

En vous souhaitant une lecture intéressante,
Stefan Breitenstein
Senior Editor

Editors

PD Dr. med. Stefan Breitenstein (Winterthur),
Senior Editor
stefan.breitenstein@ksw.ch
Dr. med. Christoph Tschuor (Winterthur),
Junior Editor
christoph.tschuor@ksw.ch
Felix Ruhl (Basel),
Journalist
info@felixruhl.ch

Editorial Board

PD Dr. med. Martin Bolli (Basel)
martin.bolli@claraspital.ch
Dr. med. Walter Brunner (Rorschach/SG)
walter.brunner@kssg.ch
PD Dr. med. Daniel Frey (Wetzikon)
daniel.frey@gzo.ch
Dr. med. Phaedra Müller (Zürich)
phaedra.mueller@ksw.ch
Dr. med. David Petermann (Lausanne)
david.petermann@chuv.ch
PD Dr. med. Frédéric Ris (Genève)
frederic.ris@hcuge.ch
Dr. med. André Rotzer (Glarus)
andre.rotzer@ksgl.ch
Dr. med. Paul-Martin Sutter (Biel)
paul-martin.sutter@szb-chb.ch
PD Dr. med. Beat Schnüriger (Bern)
beat.schnueriger@insel.ch
Dr. med. Claudio Caviezel (Aarau)
claudio.caviezel@usz.ch
Dr. med. Christian Nebiker (Basel)
christian.nebiker@usb.ch

04 | Focus 1 Daniel Frey

Mikrosatelliteninstabilität beim kolorektalen Karzinom

07 | Focus 1 Daniel Frey

Instabilität mikrosatellitaire dans le cancer colorectal

10 | Focus 2 Alexander Siebenhüner, Thomas Winder

Das molekulare Profil des kolorektalen Karzinoms

14 | Blick über den Tellerrand Alessandro Lugli, Rupert Langer, Beat Schnüriger

Requiem für die Autopsie – «mea culpa»?

18 | Arbeitsplatz Chirurgie Corinna von Deschwanden, Michael A. Tucci

Was erwartet der Anästhesist vom Chirurgen?

20 | Surgery Elsewhere Urs von Holzen

Practicing in Northern Indiana: Experiences of a Swiss surgeon in the USA

22 | Research

Surgical Research in Switzerland

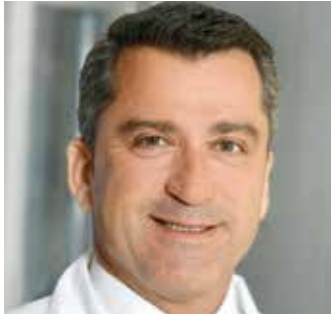
Impressum

Herausgeber: Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie SGC/SSC, Bahnhofstrasse 55, CH-5001 Aarau, Switzerland, Tel. +41 (0)62 836 20 98, info@sgc-ssc.ch Zusammenarbeit mit Frehner Consulting AG Unternehmensberatung für PR, CH-9001 St.Gallen, Tel. +41 (0)71 272 60 80, info@frehner-consulting.com Produktion und Inseratemarketing: MetroComm AG, Bahnhofstrasse 8, CH-9001 St.Gallen, Tel. +41 (0)71 272 80 50, info@metrocomm.ch Projektverantwortung: Dr. Stephan Ziegler Geschäftsleitung: Natal Schnetzer Fotos: Bodo Rüedi, zVg Anzeigenleitung: Verena Mächler Gestaltung: Béatrice Lang *swiss knife* 2016; 1 (february) ISSN 1661-1381 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der MetroComm AG. Offizielles Publikationsorgan der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie SGC-SSC. Erscheint vierteljährlich. Geht an alle Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie SGC-SSC. Abonnementspreis für Nichtmitglieder CHF 36/Jahr.

Mikrosatelliteninstabilität beim kolorektalen Karzinom

Das kolorektale Karzinom stellt in der westlichen Welt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und die dritthäufigste Todesursache dar.

Daniel Frey, daniel.frey@gzo.ch



In den vergangenen 20 Jahren ist die Inzidenz bei Männern um 45% gestiegen, bei Frauen um 24%. In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 4'150 Menschen an einem kolorektalen Karzinom, das entspricht einer von 20 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 69 Jahre, bei Frauen 75 Jahre. Männer sind mit 56% etwas mehr betroffen als Frauen (44%)¹. Gründe für die Zunahme der Inzidenz sind unter anderem auch in den veränderten demografischen Bedingungen zu suchen, wie zum Beispiel dem Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung. Während Prävalenz und Inzidenz in den letzten Jahren angestiegen sind, konnte die Mortalität deutlich gesenkt werden.

Lynch-Syndrom als häufigste genetische Prädisposition

Der grösste Teil der kolorektalen Karzinome tritt sporadisch auf, das heisst ohne erkennbaren familiären Hintergrund. Als allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten des kolorektalen Karzinoms werden Ernährungs- und Lebensgewohnheiten angenommen. Auch rotes Fleisch, Gepökeltes oder Geräuchertes sowie Nikotinkonsum und Alkoholkonsum werden als Auslöser verantwortlich gemacht. Man schätzt jedoch, dass zwischen 10–15% der Erkrankungen auf einer genetischen Prädisposition beruhen. Das autosomal-dominant vererbte Lynch-Syndrom (früher bekannt als hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) ist die häufigste genetische Prädisposition für kolorektale Karzinome². Das Lynch-Syndrom ist durch die relativ frühe Erstmanifestation von kolorektalen Karzinomen (mittleres Erkrankungsalter beträgt 44 Jahre) sowie von extrakolonischen Tumoren (Endometrium, Ovarien, Magen, Leber, Gallenwege, Ureter/Nierenbecken, Pankreas, Dünndarm und Gehirn) charakterisiert.

Das Lebenszeitrisiko für Patienten mit einem Lynch-Syndrom, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt annähernd 80%. Die Ursache der Erkrankung findet sich in einer Keimbahnmutation eines DNA-Reparaturgens (Mismatch-Repair, MMR). Charakteristisch für den Defekt eines MMR-Gens ist der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) infolge einer fehlerhaften DNA-Replikation bei der Zellteilung. In über 80% aller kolorektalen Karzinome beim Lynch-Syndrom, aber auch bei bis zu 15% aller sporadischen Kolonkarzinome, lässt sich eine MSI nachweisen. Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren scheinen beim nicht metastasierten Leiden insgesamt eine

bessere Prognose zu haben. Im Gegensatz dazu wurde für MSI-Tumore ein verändertes Ansprechen auf Chemotherapien und damit eine möglicherweise veränderte Überlebenschance des Patienten gefunden. Die Kenntnis der pathogenen Mutation dient sowohl der Ermittlung des Erkrankungsrisikos naher Verwandter sowie der korrekten Wahl einer massgeschneiderten adjuvanten oder palliativen Therapie nach chirurgischer Resektion des Primärtumors.

Mikrosatelliteninstabilität beim Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom (vormals HNPCC) ist die häufigste hereditäre Prädisposition für kolorektale Karzinome und extrakolonische Tumoren, speziell für das Endometriumkarzinom³. Tatsächlich ist das Risiko eines Endometriumkarzinoms bei Frauen in Familien mit Lynch-Syndrom 6fach erhöht (20–60%) und somit grösser als das Risiko eines kolorektalen Karzinoms⁴. Das Lynch-Syndrom hat in der Bevölkerung eine Prävalenz von 1:600 bis 1:800 und stellt einen Gesamtanteil von 2–5% aller kolorektalen Karzinome dar. Ursache für die Erkrankung ist eine autosomal-dominante Keimbahnmutation eines Mismatch-Repair-Gens (MMR). Beim DNA Mismatch Repair handelt es sich um einen komplexen zellulären Prozess mit Beteiligung von zahlreichen Proteinen, welcher in der Identifikation und nachfolgenden Reparatur von falsch zugeordneten Basenpaaren im DNA-Strang während der DNA-Replikation, der Gen-Rekombination oder als Folge von chemischen oder physikalischen Schäden resultiert. Vier MMR-Schlüsselgene wurden bisher identifiziert: MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Betroffen sind in der Vielzahl der Fälle die MMR-Gene MLH1 (42%) und MSH2 (33%), die übrigen Mutationen betreffen die Gene MSH6 (18%) und PMS2 (7%)⁵.

Diese MMR-Mutationen führen als Sekundärscheinung zur sogenannten Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Als Mikrosatelliten bezeichnet man kurze, repetitive DNA-Fragmente, die aufgrund ihrer Sequenzstruktur für Mutationen besonders anfällig sind und daher beim Ausfall von DNA-Reparaturenzymen besonders häufig mutieren. Während einige Mikrosatelliten für das Genom bedeutungslos erscheinen, können andere Mikrosatelliten Veränderungen in der Genexpression, in der Proteinsequenz und/oder beim Splicing bewirken. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist definiert als Längenänderung jedweder Form, entweder aufgrund einer genomischen Deletion oder Insertion in Mikrosatellitenregionen innerhalb eines Tumors im Vergleich zum Normalgewebe. MSI entsteht durch Fehler im MMR-System einer Zelle, wodurch diese nicht mehr in der Lage ist, Fehler, die während der DNA-Replikation entstehen, zu korrigieren.

Mikrosatelliteninstabilität beim sporadischen kolorektalen Karzinom

Die sporadischen Kolonkarzinome und Rektumkarzinome werden häufig als gemeinsame Entität behandelt. Tatsächlich findet sich eine Mikrosatelliteninstabilität nur sehr selten beim Rektumkarzinom (1–7%). Beim Kolonkarzinom beträgt der Anteil an MSI-positiven Tumoren aber immerhin 10–15%. Der MSI-Phänotyp beim sporadischen Kolonkarzinom ist assoziiert mit typischen, klinisch-pathologischen Merkmalen: proximale Primärtumorklassifikation (rechtes Kolon), high grade Dysplasie, muzinöse Pathologie, frühes Stadium, Nachweis einer BRAF-Mutation. Zudem scheint das MSI Kolonkarzinom häufiger bei Frauen, Rauchern und im höheren Alter aufzutreten. Bei der Mehrheit der sporadischen MSI-positiven kolorektalen Karzinome liegt eine Inaktivierung des MMR-Gens MLH1 vor. Diese beruht meist auf einer Methylierung des MLH1-Promotors im Tumorgewebe, infolge derer das MLH1-Gen funktionell abgeschaltet wird. Eine MLH1-Promotormethylierung kann bei kolorektalen Karzinomen eine Folge bestimmter somatischer Mutationen im BRAF-Gen sein, die in den Tumorzellen aufgetreten sind. Da diese Mutation bisher nie bei Patienten mit einer Keimbahnmutation im MLH1-Gen beobachtet wurde, ist das Vorliegen dieser Mutation im Tumor ein starker Hinweis, dass es sich um ein nicht erbliches Karzinom handelt.

Wer muss auf Mikrosatelliteninstabilität getestet werden?

Amsterdam-Kriterien

Bei Patienten mit einem vor dem 50. Lebensjahr diagnostizierten kolorektalen Karzinom stellt sich die Frage, ob diese routinemässig auf Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden müssen. Jeder Patient mit einem Lynch-Syndrom hat ein erhöhtes Risiko, bestimmte extrakolonische Neoplasien zu entwickeln. Aufgrund fehlender pathognomonischer Stigmata kann die klinische Diagnose des Lynch-Syndroms nicht an einem einzelnen Patienten gestellt werden, sondern nur durch eine ausführliche Familienanamnese mit möglichst kompletter Erfassung der kolorektalen Karzinome sowie anderer maligner Tumoren in der Familie einschliesslich des Erkrankungsalters. Im Jahre 1991 wurden anlässlich eines Meetings der internationalen Gemeinschaft für HNPCC in Amsterdam Richtlinien publiziert mit dem Ziel, internationale Kriterien für die Identifikation von HNPCC-Patienten zu Forschungszwecken zu standardisieren (Amsterdam-I-Kriterien). Basierend auf neuen Erkenntnissen aus der Forschung wurden im Jahre 1998 die Kriterien ergänzt und überarbeitet (Amsterdam-II-Kriterien). Eine molekulargenetische oder immunhistochemische Analyse ist indiziert bei Patienten oder deren Verwandten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom entsprechend den Amsterdam-II-Kriterien, wobei alle Kriterien erfüllt werden müssen (Tab. 1).

Tab. 1 Amsterdam-II-Kriterien⁶ 1998 (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

mindestens drei Familienangehörige mit histologisch nachgewiesenem HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Ureter/Nierenbecken)
einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
Erkrankung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP)

Revidierte Bethesda-Kriterien

Fast zeitgleich mit den europäischen Guidelines publizierte das National Cancer Institute (NCI) in den USA seine eigenen Richtlinien, welche im Jahre 2004 revidiert wurden. Bei Erfüllen der revidierten Bethesda-Kriterien muss der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom mit speziellen molekularpathologischen Untersuchungen geprüft werden, wobei mindestens ein Kriterium erfüllt sein muss (Tab. 2).

Tab. 2 Revidierte Bethesda-Kriterien⁷ 2004 (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

Patient mit diagnostiziertem kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
Patient mit synchronem oder metachronem kolorektalem Karzinom oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Ureter/Nierenbecken) unabhängig vom Alter
Patient mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie (Vorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/siegelringzelliger Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster) vor dem 60. Lebensjahr
Patient mit kolorektalem Karzinom und mind. einem Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor, ein Erkrankungsfall vor dem 50. Lebensjahr
Patient mit kolorektalem Karzinom und mind. zwei Verwandten 1. oder 2. Grades mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziiertem Tumor, unabhängig vom Alter

Vor- und Nachsorge

Familienangehörige mit nachgewiesener Mutation in einem MMR-Gen sowie alle Risikopersonen in Familien mit Lynch-Syndrom, bei denen die ursächliche Mutation noch nicht identifiziert werden konnte, müssen auf die Notwendigkeit eines lebenslangen Vorsorgeprogramms hingewiesen werden. Die Effektivität einer konsequenten Vorsorge konnte in mehreren Studien belegt werden^{8,9}. Ab dem 25. Lebensjahr (bzw. 5 Jahre vor dem Ersterkrankungsalter in der Familie) werden folgende Vorsorgeuntersuchungen empfohlen (Tab. 3):

Tab. 3 Klinische Vorsorgeempfehlungen

klinische Untersuchung (inkl. Inspektion der Haut)	1 x jährlich
Abdomensonografie	1 x jährlich
komplette Kolonoskopie	1 x jährlich
erweiterte gynäkologische Untersuchung (inkl. transvaginale Sonografie und Endometriumbiopsie ab dem 35. Lebensjahr)	1 x jährlich
Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (bei familiär gehäuften Magenkarzinom)	1 x jährlich

Die Vorsorgeuntersuchungen sollten lebenslang durchgeführt werden, um dem erhöhten Karzinomrisiko in Familien mit nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität wirkungsvoll zu begegnen. Dies gilt auch dann, wenn bereits einmal ein kolorektales Karzinom diagnostiziert und therapiert wurde, da das Risiko eines Zweitkarzinoms bis zu 50% betragen kann. Die Nachsorge bei nachgewiesenem kolorektalem Karzinom erfolgt nach den bekannten Konsensus-Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) vom 02.10.2014¹⁰.

Klinische Bedeutung der Mikrosatelliteninstabilität

Das UICC-Stadium und die Tumorklassifikation gelten derzeit immer noch als sichere prognostische Kriterien und dienen als Grundlage für das klinische Management der kolorektalen Karzinome. Das UICC-Stadium bildet in erster Linie ab, wie weit die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschritten ist. Die molekularen Unterschiede wie beispielsweise die Mikrosatelliteninstabilität werden dabei nicht berücksichtigt. Dabei hat der MSI-Status eine nachgewiesene prognostische Bedeutung. Unabhängig vom UICC-Stadium haben Patienten mit MSI kolorektalen Karzinomen im Vergleich zu mikrosatellitenstabilen Tumoren ein 40% höheres Gesamtüberleben¹¹. MSI gilt heute als günstiger Prognosefaktor für das kolorektale Karzinom und wahrscheinlich auch Prädiktor für eine Chemoresistenz gegen 5-FU. In einer retrospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit

einem Stadium II und III MSI-Kolonkarzinom nicht von einer adjuvanten, 5-FU-basierten Chemotherapie profitieren¹². Die Bedeutung des MSI-Status als prädiktiver Biomarker für moderne Chemotherapie-Regime wie FOLFOX und FOLFIRI (5-FU mit Irinotecan) ist derzeit noch umstritten¹³. Eine Testung aller kolorektalen Karzinome auf MSI wäre erst sinnvoll, wenn sich hieraus konkrete Änderungen im Behandlungskonzept ableiten lassen. Dies ist bislang aber nicht der Fall. Ob individuelle molekulare Unterschiede bei MSI kolorektalen Karzinomen die Prognose und individuelle Therapieempfehlung beeinflussen, kann nur mit weiteren, prospektiven und kontrollierten Langzeitstudien beantwortet werden.

Wegen des hohen Risikos eines kolorektalen oder extrakolonischen Karzinoms ist das Erkennen von Patienten mit Lynch-Syndrom relevant. Speziell Darmzentren, Chirurgen, Gynäkologen, Pathologen und Hausärzte haben die wichtige Aufgabe, Patienten mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom herauszufiltern. In der Schweiz dürfte weniger als die Hälfte aller Anlageträger für das Lynch-Syndrom erkannt werden. Das Krankheitsbild sowie das erhöhte Malignomrisiko vieler Organe müssen dem behandelnden Arzt bewusst sein. Deshalb ist die Langzeitbetreuung dieser Patienten in Zentren mit breiter Fachkompetenz sinnvoll.

Literaturhinweise auf Seite 9



erbe
power your performance.

Sichere Versiegelung von Gefäßen

Mit VIO®-BiClamp®-Mode und Erbe-Instrumenten

- ✓ Sichere und zuverlässige Versiegelung
- ✓ Wirtschaftlichkeit: Gefäßversiegelung spart Zeit und Nahtmaterial
- ✓ Minimaler Koagulationssaum schont angrenzende Strukturen
- ✓ Große Instrumentenvielfalt: wiederverwendbare Instrumente und Einmalprodukte
- ✓ AUTO-STOP-Funktion nach optimaler Versiegelung
- ✓ Plug & Play: das Gerät stellt automatisch die passenden Werte ein

Erbe Swiss AG Fröschenweidstrasse 10 8404 Winterthur Tel 052 233 37 27

Instabilité microsatellitaire dans le cancer colorectal

Dans le monde occidental, le cancer colorectal constitue la deuxième pathologie cancéreuse la plus souvent diagnostiquée, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et la troisième cause de décès la plus fréquente.

Daniel Frey, daniel.frey@gzo.ch



Au cours des 20 dernières années, l'incidence a augmenté de 45% chez les hommes et de 24% chez les femmes. En Suisse, un cancer colorectal est détecté chaque année chez environ 4150 personnes, ce qui correspond à une personne sur 20. L'âge moyen où la maladie se déclare est de 69 ans chez les hommes et de 75 ans chez les femmes. Avec 56%, les hommes sont un peu plus touchés que les femmes (44%)¹. Il faut rechercher, entre autres, les causes de l'augmentation de l'incidence dans les modifications des conditions démographiques, comme par exemple la hausse de l'espérance de vie moyenne. Alors que la prévalence et l'incidence ont augmenté ces dernières années, la mortalité a nettement diminué.

Le syndrome de Lynch, prédisposition génétique la plus fréquente

La plupart des cancers colorectaux apparaissent sporadiquement, c'est-à-dire sans contexte familial identifiable. Les habitudes alimentaires et le mode de vie sont considérés comme des facteurs de risques généraux pour la survenue du cancer colorectal. La viande rouge, salée ou fumée, ainsi que la consommation de nicotine et d'alcool, en sont aussi rendus responsables comme déclencheurs. On estime cependant qu'entre 10 et 15% de ces pathologies ont pour origine une prédisposition génétique. Le syndrome de Lynch (autrefois connu sous le nom de cancer colorectal héréditaire sans polyposé (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)), à transmission autosomique dominante, est la prédisposition génétique la plus fréquente pour les cancers colorectaux². Le syndrome de Lynch est caractérisé par une première manifestation relativement précoce de cancers colorectaux (âge moyen d'apparition 44 ans) ainsi que de tumeurs extérieures au côlon (endomètre, ovaires, estomac, foie, voies biliaires, uretère/bassiné rénal, pancréas, intestin grêle et cerveau).

Pour les patients atteints d'un syndrome de Lynch, le risque de souffrir d'un cancer colorectal au cours de leur existence est de 80% environ. La cause de cette affection réside dans une mutation de la lignée germinale d'un gène réparateur de l'ADN (mismatch repair, MMR). La mise en évidence d'une instabilité microsatellitaire (IMS) consécutive à une mauvaise répllication de l'ADN lors de la division cellulaire est caractéristique d'un gène MMR défectueux. Une IMS peut être diagnostiquée pour plus de 80% de tous les cancers colorectaux avec syndrome de Lynch, mais aussi pour une proportion pouvant atteindre 15% de tous les cancers sporadiques

du côlon. Les patients atteints de tumeurs à instabilité microsatellitaire semblent avoir dans l'ensemble un meilleur pronostic pour les tumeurs non métastatiques. En revanche, une modification de la réponse aux chimiothérapies et donc un éventuel changement des chances de survie du patient ont été constatés pour les tumeurs avec IMS. La connaissance de la mutation pathogène permet à la fois de déterminer le risque de survenue de la maladie chez les parents proches et de faire le choix correct d'une thérapie adjuvante ou palliative sur mesure après résection chirurgicale de la tumeur primaire.

Instabilité microsatellitaire dans le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch (appelé auparavant HNPCC) est la prédisposition héréditaire la plus fréquente pour les cancers colorectaux et les tumeurs extérieures au côlon, notamment pour le cancer de l'endomètre³. Le risque d'avoir un cancer de l'endomètre est effectivement 6 fois plus élevé chez les femmes appartenant à des familles dont des membres sont atteints du syndrome de Lynch (20-60%), et donc plus grand que le risque de cancer colorectal⁴. Le syndrome de Lynch a une prévalence comprise entre 1:600 et 1:800 dans la population et représente une proportion globale de 2 à 5% de tous les cancers colorectaux. La cause de cette maladie est une mutation de la lignée germinale autosomique dominante d'un gène mismatch repair (MMR). Le mismatch repair de l'ADN est un processus cellulaire complexe dans lequel sont impliquées de nombreuses protéines, qui résulte dans l'identification et la réparation consécutive de paires de bases mal disposées dans le brin d'ADN pendant la répllication de l'ADN ou la recombinaison des gènes ou à la suite de dommages chimiques ou physiques. Quatre gènes clés MMR ont été identifiés à ce jour: MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Dans la plupart des cas, les gènes concernés sont les gènes MMR MLH1 (42%) et MSH2 (33%), les autres mutations touchant les gènes MSH6 (18%) et PMS2 (7%)⁵.

Ces mutations MMR conduisent en manifestation secondaire à ce que l'on appelle l'instabilité microsatellitaire (IMS). On désigne par microsatellites de courts fragments d'ADN répétitifs qui sont particulièrement sensibles aux mutations en raison de leur structure séquentielle et qui mutent donc particulièrement fréquemment en cas de défaillance des enzymes réparatrices de l'ADN. Alors que certains microsatellites paraissent sans importance pour le génome, d'autres peuvent causer des modifications dans l'expression des gènes, la séquence protéique et/ou lors de l'épissage (splicing). L'IMS est définie comme une modification des longueurs de toute nature, que ce soit en raison d'une délétion génomique ou de l'insertion dans des régions microsatellitaires à l'intérieur d'une tumeur comparativement au tissu normal. L'IMS est causée par un défaut dans le système MMR d'une cellule, cette dernière n'étant alors plus en mesure de corriger les erreurs qui se produisent lors de la répllication de l'ADN.

Instabilité microsatellitaire dans le cancer colorectal sporadique

Les cancers sporadiques du côlon et du rectum sont fréquemment traités comme une entité commune. En fait, une instabilité microsatellitaire n'est que très rarement présente dans le cas du cancer du rectum (1-7%), tandis que pour le cancer du côlon, la proportion des tumeurs IMS-positives est de 10-15%. Pour le cancer sporadique du côlon, le phénotype IMS est associé à des caractéristiques typiques, clinico-pathologiques: localisation proximale de la tumeur primaire (côlon droit), dysplasie de haut grade, pathologie mucineuse, stade précoce, preuve d'une mutation BRAF. De plus, le cancer du côlon IMS semble apparaître plus souvent chez les femmes, les fumeurs et les personnes âgées. Pour la plupart des cancers colorectaux sporadiques IMS positifs, il y a inactivation du gène MMR MLH1. Celle-ci repose le plus souvent sur une méthylation du promoteur MLH1

dans le tissu tumoral, à la suite de laquelle le gène MLH1 est fonctionnellement désactivé. Dans le cas des cancers colorectaux, une méthylation du promoteur MLH1 peut être le résultat de certaines mutations somatiques du gène BRAF intervenues dans les cellules tumorales. Comme cette mutation n'a, jusqu'à présent, jamais été observée chez des patients avec mutation de la lignée germinale dans le gène MLH1, la présence de cette mutation dans la tumeur est un indice fort d'un cancer non héréditaire.

Qui doit être testé par rapport à l'instabilité microsatellitaire?

Critères d'Amsterdam

Chez les patients porteurs d'un cancer colorectal diagnostiqué avant leur 50^{ème} anniversaire, se pose la question de savoir s'ils doivent faire l'objet d'un examen de routine du point de vue de l'instabilité microsatellitaire. Chaque patient atteint du syndrome de Lynch a un risque accru de développer des néoplasies extérieures au côlon. Compte tenu de l'absence de stigmates pathognomoniques, le diagnostic clinique du syndrome de Lynch ne peut pas être réalisé sur un patient isolément, mais uniquement par une anamnèse familiale détaillée avec recensement le plus complet possible des cancers colorectaux et autres tumeurs malignes dans la famille, y compris l'âge où s'est déclarée la maladie. En 1991, à l'occasion d'un meeting de la communauté internationale pour le HNPCC à Amsterdam, des directives ont été publiées dans le but de standardiser à des fins de recherche les critères internationaux pour l'identification des patients HNPCC (critères d'Amsterdam I). En 1998, ces critères ont été complétés et remaniés sur la base des nouvelles connaissances apportées par la recherche (critères d'Amsterdam II). Une analyse par génotypage moléculaire ou immunohistochimie est indiquée pour les patients atteints d'un cancer colorectal histologiquement confirmé conformément aux critères d'Amsterdam II, ces critères devant tous être satisfaits (tableau 1).

Tab. 1 Critères d'Amsterdam II⁶ de 1998 (tous les critères doivent être satisfaits)

Au moins trois membres de la famille ont eu un cancer HNPCC associé histologiquement confirmé (côlon/rectum, endomètre, intestin grêle, uretère/bassinnet rénal)
L'un d'eux est parent au premier degré avec les deux autres
Maladie dans deux générations successives au moins
Un cancer a été diagnostiqué chez un patient au moins avant son 50 ^{ème} anniversaire
Exclusion d'une polypose adénomateuse familiale (PAF)

Critères de Bethesda révisés

Presque en même temps que les directives européennes, le National Cancer Institute (NCI) aux États Unis a publié ses propres directives, qui ont été révisées en 2004. Lorsque les critères révisés de Bethesda sont satisfaits, la suspicion d'un syndrome de Lynch doit être vérifiée par des examens spécifiques de pathologie moléculaire, au moins un de ces critères devant être satisfait (tab. 2).

Tab. 2 Critères de Bethesda révisés⁷ 2004 (au moins l'un des critères doit être satisfait)

Patient avec un cancer colorectal diagnostiqué avant son 50 ^{ème} anniversaire
Patient souffrant d'un cancer colorectal synchrone ou métachrone ou d'autres tumeurs HNPCC associées (côlon/rectum, endomètre, intestin grêle, uretère/bassinnet rénal) indépendamment de son âge
Patients souffrant d'un cancer colorectal avec histologie MSI-H (présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, réaction lymphocytaire analogue à la maladie de Crohn, différenciation mucineuse/en cellules à bague à sceau ou modèle de croissance médullaire) avant leur 60 ^{ème} anniversaire)
Patient souffrant d'un cancer colorectal et ayant au moins un parent au 1 ^{er} degré souffrant d'un cancer colorectal ou d'une tumeur HNPCC associée, un cas de maladie avant le 50 ^{ème} anniversaire
Patient souffrant d'un cancer colorectal et ayant au moins deux parents au 1 ^{er} ou au 2 ^{ème} degré souffrant d'un cancer colorectal ou d'une tumeur HNPCC associée, indépendamment de leur âge

Dépistage et suivi

Il convient d'attirer l'attention des membres de la famille avec mutation avérée dans un gène MMR, et celle de l'ensemble des personnes à risques dans les familles avec syndrome de Lynch chez qui la mutation originelle n'a pas encore pu être identifiée, sur la nécessité d'un programme de dépistage tout au long de leur vie. L'efficacité d'un dépistage systématique a pu être démontrée dans plusieurs études^{8,9}. A partir du 25^e anniversaire (ou 5 ans avant l'âge où la maladie se déclare pour la première fois dans la famille), les examens de dépistage suivants sont recommandés (tab. 3):

Tab. 3 Recommandations de dépistage clinique

Examen clinique (y compris inspection de la peau)	1 fois par an
Échographie abdominale	1 fois par an
Coloscopie complète	1 fois par an
Examen gynécologique poussé (y compris échographie. transvaginale et biopsie de l'endomètre à partir de 35 ans)	1 fois par an
Œsophago-gastro-duodénoscopie (en cas de cancer de l'estomac fréquent dans la famille)	1 fois par an

Les examens de dépistage devraient être pratiqués tout au long de la vie afin de prévenir efficacement le risque accru de cancer dans les familles avec instabilité microsatellitaire avérée. Cela vaut aussi lorsqu'un cancer colorectal a déjà été diagnostiqué une fois et a fait l'objet d'une thérapie car le risque d'avoir un second cancer peut atteindre 50%. Le suivi en cas de cancer colorectal avéré se fait selon les recommandations consensuelles de la Société suisse de gastroentérologie (SSG) publiées le 02.10.2014¹⁰.

Importance clinique de l'instabilité microsatellitaire

À l'heure actuelle, le stade UICC et la localisation de la tumeur sont toujours considérés comme des critères de pronostic sûrs et servent de base pour le traitement clinique des cancers colorectaux. Le stade UICC représente en premier lieu l'ampleur de la progression déjà atteinte par la tumeur au moment du diagnostic. Les différences moléculaires comme, par exemple, l'instabilité microsatellitaire, ne sont pas prises en compte ici. Le statut IMS a en la matière une importance pronostique prouvée. Indépendamment du stade UICC, les patients atteints de cancers colorectaux avec IMS ont un taux de survie global supérieur de 40% par rapport aux tumeurs à stabilité microsatellitaire¹¹. L'IMS est considérée aujourd'hui comme un facteur de pronostic favorable pour le cancer colorectal et vraisemblablement aussi comme un prédictif pour une chimiorésistance au 5-FU. Une étude rétrospective a permis de montrer que les patients atteints d'un cancer du côlon aux stades II et III ne profitaient pas d'une chimiothérapie adjuvante basée sur le 5-FU¹². L'importance du statut IMS comme biomarqueur prédictif pour les régimes de chimiothérapie modernes comme FOLFOX et FOLFIRI (5-FU avec Irinotecan) est encore contestée à l'heure actuelle¹³. Un test du statut IMS pour tous les cancers colorectaux ne serait judicieux que s'il permettait d'en déduire des modifications concrètes du concept de traitement. Cependant, à ce jour, ce n'est pas le cas. Pour déterminer si des différences moléculaires individuelles dans les cancers colorectaux avec IMS influent effectivement sur le pronostic et les recommandations thérapeutiques individuelles, des études supplémentaires prospectives et contrôlées devront être menées sur le long terme.

En raison du risque important de cancer colorectal ou extérieur au côlon, la détection des patients atteints du syndrome de Lynch est pertinente. Ce sont notamment les centres de gastro-entérologie, les chirurgiens, les gynécologues, les pathologistes et les médecins de famille qui ont la mission importante de filtrer les patients soupçonnés de présenter un syndrome de Lynch. En Suisse, moins de la moitié de tous les porteurs du syndrome de Lynch sont probablement identifiés à ce jour. Le tableau clinique de la maladie et le risque accru de tumeur maligne de nombreux organes doivent être connus du médecin traitant. Le suivi sur le long terme de ces patients dans des centres aux larges compétences techniques est donc judicieux.

Literatur / Bibliographie:

1. Daten Krebsliga Schweiz (www.krebsliga.ch)
2. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL and Krush AJ: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 117: 206-212, 1966.
3. Lynch HT, Lynch JF: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II): a common genotype linked to oncogenes? Med Hypotheses 18: 19-28, 1985.
4. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW and Burt RW: Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 138:2044-2058, 2010.
5. Plazzer JP, Sijmons RH, Woods MO, Peltomäki P, Thompson B, Den Dunnen JT and Macrae F: The InSiGHT database: Utilizing 100 years of insights into Lynch syndrome. Fam Cancer 12:175-180, 2013.
6. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP and Lynch HAT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 116: 1453-1456, 1999.
7. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 96: 261-268, 2004.
8. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP: Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. J Clin Oncol 27: 4793-4797, 2009.
9. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, et al.: One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. Gastroenterology 138: 2300-2306, 2010.
10. Konsensus-Empfehlungen zur Nachsorge nach kurativ operiertem kolorektalen Karzinom, Version 02.10.2014. Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) www.sggsg.ch
11. Laghi L and Malesci A. Microsatellite instability and therapeutic consequences in colorectal cancer. Dig Dis 30: 304-309, 2012.
12. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. New Engl J Med 349: 247-257, 2003.
13. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al.: Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 31: 3664-3672, 2013.

Das molekulare Profil des kolorektalen Karzinoms – ein strategischer Wandel in der onkologischen Therapie

Die onkologische Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) erlebt eine Wandlung in Richtung spezialisierter und individualisierter Therapie.

Alexander Siebenhüner, alexander.siebenhuener@usz.ch
Thomas Winder, thomas.winder@usz.ch



Alexander Siebenhüner



Thomas Winder

Durch die Identifizierung von Mutationen in Onkogenen hat sich das biologische Verständnis der Tumorentwicklung erweitert. Therapiealgorithmen orientieren sich immer stärker an der molekularen Charakterisierung des Tumors mit dem Ziel, die Wirksamkeit einer Antikörpertherapie vorab zu beurteilen. Ein therapeutisches Ziel ist die Blockade des sog. EGF-Rezeptors (epidermal growth factor receptor) mit Antikörpern wie z. B. Cetuximab/Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie. Ein wichtiges Onkogen, welches über den EGF-Rezeptor aktiviert wird, ist RAS (rat sarcoma). Für den Kliniker stellt der RAS-Status einen prädiktiven molekularen Marker dar, welcher in der Lage ist, das Ansprechen auf eine EGFR-Blockade vorherzusagen. Dieser prädiktive Wert des RAS-Status wird im unten stehenden Abschnitt genauer erläutert.

Neben prädiktiven Markern finden sich auch prognostische Marker beim kolorektalen Karzinom (KRK). Der BRAF-Mutationsstatus stellt solch einen prognostischen Marker dar und erbringt eine Zusatzinformation in der metastasierten Situation. Diese Mutationsanalyse kann keine Aussage über ein Ansprechen auf eine gezielte Therapie liefern. Vielmehr liegt eine allgemein schlechtere Prognose bei einem mutierten BRAF-Onkogen vor und solche Patienten scheinen von einer aggressiveren Chemotherapie zu profitieren. Eine aktuelle Phase III Studie konnte sowohl ein verbessertes Therapieansprechen im Progressionsfreien Überleben (PFS) von 7.5 vs 5.5 Monaten als auch ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) von 19 vs 10.7 Monaten unter Anwendung einer maximalen Therapie aus Chemotherapie mit FOLFOXIRI (5-FU, Calciumfolinat, Oxaliplatin, Irinotecan) und dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (BEV) aufzeigen (Cremolini, Loupakis et al. 2015). Die Kenntnisse dieser molekularen Marker (RAS, BRAF) sind in der Entscheidungsfindung der onkologischen Therapie wegweisend und gehören heute zur essenziellen Diagnostik des Tumorgewebes beim mKRK.

Bedeutung des RAS-Onkogens und der therapeutische Nutzen der Mutationsanalyse

Die RAS-Familie umfasst verschiedene Untergruppen. Für das KRK von Bedeutung ist K-RAS und N-RAS. Eine Mutationsanalyse beider Onkogene wird als All-RAS-Analyse oder vereinfacht RAS-Status bezeichnet.

RAS reguliert verschiedene Wachstums- und Differenzierungsprozesse einer Zelle (s. Abbildung 1). Über den EGF-Rezeptor wird RAS üblicherweise aktiviert und löst weitere Wachstumsschritte in der Zelle aus. Nach Ablauf dieser Reaktion wird RAS in seine inaktive Form umgewandelt. Pharmakologisch können EGFR-Antikörper (z. B. Cetuximab oder Panitumumab) diese Stimulation bei einem RAS-Wildtypstatus (nicht mutierte Form) blockieren.

Durch eine RAS-Mutation entsteht eine Dauerstimulation dieser Wachstumsprozesse, welche unabhängig vom EGF-Rezeptor aktiviert werden und in dieser Aktivierungsphase persistieren. Schlussendlich resultieren autonome Zellproliferationen. Für die Entwicklung eines KRK ist die Mutation im RAS-Onkogen einer der ersten Schritte in der Tumorgenese.

Seit Langem ist bekannt, dass ungefähr 40–50% der Adenokarzinome eine K-RAS-Mutation aufweisen. Die ursprüngliche Diagnostik umfasste die Analyse im Exon 2. Durch erweiterte Mutationsanalysen in den Exons 3 und 4 im K-RAS sowie im N-RAS (Exons 2, 3 und 4) konnte ein erhöhter Anteil des RAS-Mutationsstatus um zusätzlich 15.8% nachgewiesen werden. Dies hat Auswirkungen auf die Therapieauswahl, da der RAS-Status beim mKRK als ein prädiktiver Marker gilt (Allegra, Rumble et al. 2015).

RAS als prädiktiver Marker und die therapeutischen Konsequenzen

Diverse prospektive Phase III Studien belegen sehr gut den prädiktiven Nutzen der RAS-Analyse unter Anwendung einer EGFR-Therapie. Die Anwendung von Panitumumab oder Cetuximab bei einem RAS-Wildtypstatus steigerte das objektive Ansprechen sowie das OS und die PFS signifikant (s. Tabelle 1) (Douillard, Siena et al. 2014).

Verschiedene retrospektive als auch prospektive klinische Studien beim mKRK konnten eine Ineffektivität der EGFR-Antikörper bei Vorliegen einer RAS-Mutation nachweisen (Adelstein, Dobbins et al. 2011; Cremolini, Loupakis et al. 2015).

Darüber hinaus lag ein verkürztes OS von 13.4 vs 17.5 Monaten in Subgruppenanalysen in unterschiedlichen Studien von Patienten mit mutierten RAS-Status und Anwendung von EGFR-Antikörpern vor (Bokemeyer, Bondarenko et al. 2011; Van Cutsem, Kohne et al. 2011). Durch den selektierten Einsatz einer EGFR-Antikörpertherapie bei einem RAS-Wildtypstatus ist eine Verbesserung des Ansprechens auf das progressionsfreie Überleben von 24.4% auf 42.2% respektive eine Steigerung des OS von 20.2 auf 28.4 Monate erreicht worden (De Roock, De Vriendt et al. 2011; Allegra, Rumble et al. 2015).

Ausblick

Zusammenfassend wird beim metastasierten kolorektalen Karzinom vor Einleitung einer onkologischen Therapie eine umfangreiche Analyse des RAS-Status empfohlen. Zusätzlich dient eine BRAF-Mutationsanalyse als prognostischer Marker. Somit ist eine gezielte Behandlungsstrategie mit dem grösstmöglichen Nutzen für den einzelnen Patienten möglich.

Einige molekulare Marker haben in präklinischen und klinischen Studien vielversprechende Resultate erzielt und stehen kurz vor ihrer klinischen Anwendung.

Auf dem ASCO 2015 wurden Daten einer Phase II Studie mit therapeutischem Ansatz einer dualen Blockade mit Trastuzumab und Lapatinib (HERACLES Studie) bei stark vorbehandelten Patienten mit einem HER-2 positivem, KRAS Exon 2 wild-type mKRK vorgestellt (Salvatore et al). HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) zählt auch zu der EGF-Rezeptorfamilie und wird bei ungefähr 5% der Patienten mit einem K-RAS-Wildtyp exprimiert. Die duale Blockade konnte den primären Endpunkt des objektiven Ansprechens in 87.5% der Fälle erreichen und die mediane Zeit bis zur Progression war 5.5 Monate. Diese Daten stellen eine interessante Grundlage für Phase III Studien dar, da dieser Ansatz eine Zusatzoption beim mKRK sein kann.

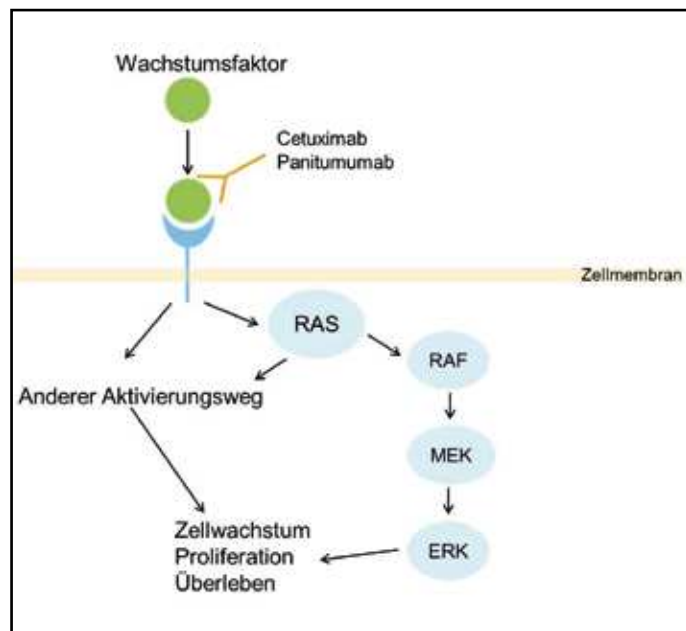
Ergänzend zur Darstellung des BRAF-Status als prognostischer Biomarker sind die Daten einer aktuellen Pilotstudie vielversprechend für den Einsatz einer kombinierten BRAF- und EGFR-Blockade. Hierbei wurde Vemurafenib (BRAF-Inhibitor) mit Panitumumab (EGFR-Inhibitor) kombiniert bei Patienten mit mKRK und Nachweis einer BRAF V600E Mutation angewendet. Eine Krankheitsstabilisierung konnte bei über 80% der Patienten erzielt werden. Bei 13% der Patienten wurde sogar eine langfristige Stabilisierung von mehr als 6 Monaten erreicht. Darüber hinaus war die Kombination gut verträglich mit deutlich weniger erwarteten Hauttoxizitäten (Yaeger, Cercek et al. 2015).

Ein weiteres interessantes Medikament ist die orale Substanz TAS-102, welches eine neuere Entwicklung auf einer Pyrimidinbasis darstellt. In einer placebokontrollierten Phase III Studie bei massiv vorbehandelten und therapieresistenten mKRK konnte in einer 2:1-Randomisierung der primäre Endpunkt des OS mit der Therapie von TAS-102 erreicht werden (7.1 vs 5.3 Monate) (Mayer, Van Cutsem et al. 2015).

Die Immuntherapie stellt eine weitere vielversprechende Therapieoption beim mKRK dar. Eine mögliche Zielgruppe für solch eine Therapie sind Mikrosatelliten instabile (MSI-H) mKRK, welche unter einem Defekt im DNA-Reparaturmechanismus (mismatch repair proteins oder MMR) entstehen. MSI-H wird bei ungefähr 5-10% der mKRK detektiert. Auf dem internationalen onkologischen Kongress ASCO 2015 wurden erste, sehr vielversprechende Daten einer Phase II Studie mit Pembrolizumab (Immunblockade mit PD1-Antikörper) beim mKRK mit MSI-H-Status vorgestellt. Dabei wurde ein Therapievorteil von Pembrolizumab bei MSI-H mKRK im primären Endpunkt nachgewiesen. Der

primäre Endpunkt war das objektive Ansprechen unter Immuntherapie (immune related objective response rate irORR) nach 20 Wochen, der mit 78% in der Therapiegruppe gegenüber 40% im Kontrollarm signifikant ausfiel. Diese neuen Daten bieten die Grundlage für Phase III Studien, welche auch in der Schweiz im kommenden Jahr mit eröffnet werden.

Abbildung 1: RAS Signalkaskade. Modifizierte Grafik nach Cheng-Bo Han et al. Journal of Cancer Therapy. Dec 2011.



Kommentar: RAS wird über den aktivierten EGF- Rezeptor stimuliert. Hiernach folgt eine weitere Signalkette der Kinasen RAF-MEK-ERK sowie weiterer Parallelwege. Diese führen zu Zellwachstum und Proliferation sowie dem Überleben der Tumorzellen. Medikamente wie Cetuximab oder Panitumumab können diesen Signalweg unterbinden, indem sie den EGF-Rezeptor blockieren.

Zollikofer-Preis der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Laparo- und Thorakoskopische Chirurgie SALTC

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Laparo- und Thorakoskopische Chirurgie SALTC fördert aktiv die Forschung in laparoskopischer und thorakoskopischer Chirurgie und verleiht 2016 erneut den Zollikofer-Preis von CHF 3'000 für eine herausragende wissenschaftliche Arbeit auf diesem Gebiet.

Thema: Grundlageforschung oder klinische Forschung im Bereich der laparoskopischen und thorakoskopischen Chirurgie.

Bedingungen: Die Arbeit muss im Jahre 2015 oder 2016 als Originalartikel publiziert oder zur Publikation akzeptiert sein in einer Zeitschrift mit peer review. Schweizer Autoren können auch im Ausland erarbeitete Beiträge einsenden, ausländische Autoren können in der Schweiz entstandene Arbeiten einreichen. Elektronische Einreichung (pdf oder Word) einschliesslich Annahmenachweis wenn noch nicht in Pubmed indexiert. Sprachen: Englisch, Französisch, Deutsch.

Annahmeschluss: **30. April 2016**

Einsenden an: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

Prix Zollikofer de l'Association Suisse pour la Chirurgie Laparoscopique et Thoracoscopique ASCLT

L'Association Suisse pour la Chirurgie Laparoscopique et Thoracoscopique ASCLT met au concours le prix Zollikofer 2016 d'un montant de CHF 3'000 qui vise à l'encouragement de la recherche dans le domaine de la chirurgie mini-invasive.

Thème: Recherche de base ou clinique dans le domaine de la chirurgie laparoscopique et thoracoscopique.

Conditions: Travail de recherche original publié ou accepté pour publication en 2015 ou 2016 dans un journal avec peer review. Le travail peut être fait à l'étranger si l'auteur principal est Suisse. Les auteurs étrangers doivent avoir accompli leur travail en Suisse. Soumission électronique (pdf ou word) avec preuve d'acceptation si le manuscrit n'est pas encore indexé dans Pubmed. Langues: Anglais, Français, Allemand.

Date limite de réception: **30 avril 2016**

Adresse: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

Zollikofer Award of the Swiss Association for Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery SALTS

The Swiss Association for Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery SALTS strongly supports research in laparoscopic and thoracoscopic surgery. The Association invites researchers to apply for the Zollikofer Award of the year 2016. The amount of the Award is CHF 3'000.

Topic: Basic science and clinical investigation in laparoscopic and thoracoscopic surgery.

Requirements: Original article published or accepted for publication in a peer-reviewed journal in 2015 or 2016. Swiss authors can submit work done abroad, non-Swiss authors must have performed their research in Switzerland. Electronic submission (pdf or word) including proof of acceptance if the paper is not yet indexed in Pubmed. Language: English, French or German.

Reception deadline: **April 30th, 2016**

Submission to: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

Literatur / Bibliographie:

Adelstein, B. A., T. A. Dobbins, et al. (2011). «A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer.» *Eur J Cancer* 47(9): 1343-1354.

Allegra, C. J., R. B. Rumble, et al. (2015). «Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015.» *J Clin Oncol*.

Bokemeyer, C., I. Bondarenko, et al. (2011). «Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study.» *Ann Oncol* 22(7): 1535-1546.

Cremolini, C., F. Loupakis, et al. (2015). «FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study.» *Lancet Oncol* 16(13): 1306-1315.

De Roock, W., V. De Vriendt, et al. (2011). «KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer.» *Lancet Oncol* 12(6): 594-603.

Douillard, J. Y., S. Siena, et al. (2014). «Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer.» *Ann Oncol* 25(7): 1346-1355.

Mayer, R. J., E. Van Cutsem, et al. (2015). «Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.» *N Engl J Med* 372(20): 1909-1919.

Salvatore et al «Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial.» *ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 3508).

Van Cutsem, E., C. H. Kohne, et al. (2011). «Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status.» *J Clin Oncol* 29(15): 2011-2019.

Yaeger, R., A. Cercek, et al. (2015). «Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients.» *Clin Cancer Res* 21(6): 1313-1320.

Tabelle 1: Therapieerfolg mit und ohne EGFR Therapie entsprechend RAS-Status, modifiziert nach Allegra et al. JCO 2015

Studie	Behandlungsarm	RAS Wildtyp			Jede RAS Mutation		
		No. Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)	No. Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)
Douillard et al (2013)	FOLFOX4 plus Panitumumab	259	10.1	26.0	272	7.3	15.6
	FOLFOX4	253	7.9	20.2	276	8.7	19.2
	Total	512*			548		
	Empfehlung		FOLFOX4 plus Panitumumab	FOLFOX4 plus Panitumumab		FOLFOX4	FOLFOX4
Van Cutsem et al (2015)	Behandlungsarm	No. Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)	No. Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)
	FOLFIRI plus Cetuximab	178	11.4	28.4	246	7.4	16.4
	FOLFIRI	189	8.4	20.2	214	7.5	17.7
	Total	367			460		
	Empfehlung		FOLFIRI plus Cetuximab	FOLFIRI plus Cetuximab		NS**	NS**

* keine Mutation in den Samples getestet

** nicht signifikant

Requiem für die Autopsie – «mea culpa»?

Die Rate der autopsischen Untersuchungen ist weltweit im freien Fall. Ob die Pathologie wesentlich selbst dazu beigetragen hat, ist ein offener, aber sehr interessanter und diskussionsbedürftiger Punkt. Dieser Aspekt wird im vorliegenden Artikel etwas genauer unter die Lupe genommen.

Alessandro Lugli, alessandro.lugli@pathology.unibe.ch

Rupert Langer, rupert.langer@pathology.unibe.ch

Beat Schnüriger, beat.schnueriger@insel.ch



Alessandro Lugli



Rupert Langer



Beat Schnüriger

«Als ich den Magen entlang der grossen Kurvatur eröffnet hatte, stellte ich fest, dass dieser mit einer schwärzlichen, übel riechenden Substanz gefüllt war. Nachdem ich diese Substanz entfernt hatte, zeigte sich eine kanzeröse und ulzeröse Läsion, welche sich von der Kardia bis zum Pylorus erstreckte mit Hauptfokus im proximalen Bereich der kleinen Kurvatur. Im distalen Randbereich der Läsion liess sich eine Perforation der Magenwand erkennen.»¹. Die Beschreibung stammt aus dem Autopsiebericht von Dr. Francesco Antommarchi, Leibarzt des Kaisers Napoleon I., der diesen auf der Insel Sankt Helena am 6. Mai 1821 einen Tag nach seinem Tod obduzierte. Retrospektiv lässt sich aus der makroskopischen Beschreibung relativ einfach die Diagnose eines perforierten Magenkarzinoms mit konsekutiver oberer gastrointestinaler Blutung ableiten². Der Bericht wurde zu einer Zeit verfasst, in welcher die Autopsie einen anderen Stellenwert hatte als heutzutage, da sehr viele Krankheitsbilder noch nicht bekannt waren und die Medizin auf die autopsischen Befunde stark angewiesen war.

Die Bedeutung der Autopsie hat seither jedoch einen starken Wandel erlebt bis zu ihrem weltweit unaufhaltsamen Rückgang^{3,4}. Wir sind aber der Meinung, dass sich mit der Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten zu Lebzeiten die Fragestellungen an die Autopsie zwar verändert, aber nicht erschöpft haben. Auch das Instrumentarium in der Pathologie wie zum Beispiel die modernen zellbiologischen Möglichkeiten haben sich in den vergangenen Jahren um ein Vielfaches verbessert. Die Autopsie soll offene Fragen der Familie, inklusive Todesursache oder Erbleiden, und der zuletzt behandelnden Ärzte beantworten. Im Sinne der Qualitätskontrolle der diagnostischen Massnahmen und damit auch zur Behandlungstransparenz sollte die Autopsie angestrebt werden, denn sie schafft Vertrauen auf die bestmögliche Behandlung⁵.

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Artikel in der medizinischen Fachliteratur zur Rettung der Autopsie verfasst, jedoch nur mit sehr geringem Erfolg^{3,5-9}. Folglich kommt unweigerlich die Frage auf, ob die häufig genannten Faktoren wie zum Beispiel die Kosten, der medizinische Nutzen, das mangelnde Interesse der behandelnden Ärzteschaft, bessere intravitale Diagnostik oder die moderne Gesellschaft wirklich die relevanten Gründe sind³. Vergleicht man die Autopsie mit dem Imperium Romanum, gilt wahrscheinlich auch für diese die Aussage, dass nicht nur äussere, sondern insbesondere auch innere Faktoren zum Untergang beitragen. Der vorliegende Artikel hat das Ziel, diese

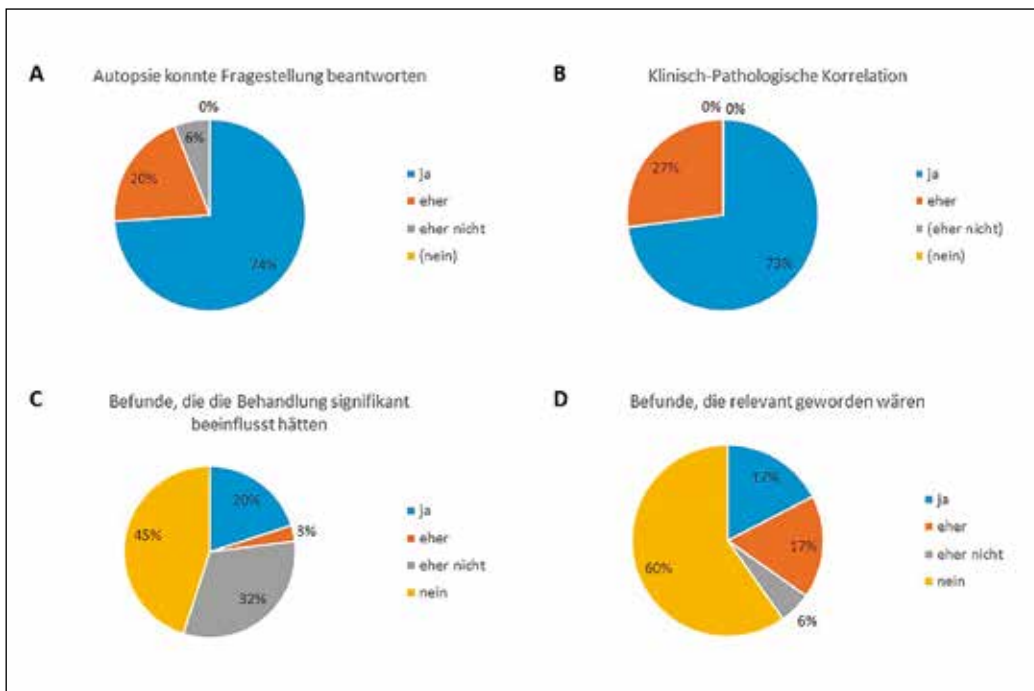
möglichen Faktoren in der Pathologie zu analysieren, welche zu einem Rückgang der Autopsierate einen wesentlichen Beitrag geleistet haben.

Allgemeine Faktoren für den Autopsierückgang

In der Literatur werden häufig folgende Faktoren als Ursache für den Autopsierückgang aufgeführt: gesellschaftliche und religiöse Aspekte, die Gesetzgebung, der Aufwand-Nutzen-Quotient und die Kosten³.

Die religiösen Aspekte sind wenn immer möglich zu respektieren, es sei denn, es liegt ein rechtsmedizinischer Fall vor und eine «forensische» Autopsie wird durch die Staatsanwaltschaft angeordnet. Die gesellschaftlichen Aspekte sind hingegen komplizierter und schwieriger zu erfassen. Häufig sind die Angehörigen der Meinung, die verstorbene Person habe schon genug gelitten oder sie haben das Bild des «Ausweidens» vor Augen, welches möglicherweise durch Bilder in den Medien zusätzlich noch verstärkt wird. Das Gespräch mit den Angehörigen nimmt deswegen eine zentrale Rolle ein, bevorzugt die Gesetzgebung doch immer mehr das Zustimmungsmodell als das früher geltende Widerspruchsmodell. Zusätzlich kann die Zustimmung zur Autopsie auch stark von der Erfahrung und Schulung der gesprächsführenden Ärztinnen und Ärzte abhängig sein¹⁰.

Widersprüchlich sind hingegen die Meinungen zum Aufwand-Nutzen-Quotienten. Auf der einen Seite hat die Presse in der Schweiz im Jahr 2015 bereits in mehreren Artikeln auf den Punkt hingewiesen, dass der fortlaufende Autopsierückgang sowohl für die Ausbildung der Ärzteschaft als auch für die Qualitätskontrolle suboptimal sei (Schweiz am Sonntag, 21.2.2015, Schweizer Radio und Fernsehen, 15.4.2015). In der Regel liefern allerdings die autopsischen Untersuchungen gute pathologisch-klinische Korrelationen und können die klinischen Fragestellungen in fast allen Fällen zufriedenstellend beantworten, wie eine Umfrage unter den internen und externen Auftraggebern des Instituts für Pathologie der Universität Bern aus dem Jahr 2013 ergab. Befunde, die das klinische Prozedere geändert hätten oder die im weiteren Krankheitsverlauf relevant geworden wären, werden nach wie vor in bis zu 20-30% der Fälle beobachtet. Auch unter diesem Gesichtspunkt werden die Demonstrationen der Organbefunde als interessant empfunden (Abbildung 1 und 2). Auf der anderen Seite wird in vielen Spitälern und Kliniken die Aussage unterstützt, die Autopsie koste enorm viel Zeit und Geld, der medizinische Nutzen sei jedoch sehr gering. Die Vorstellung aber, dass diese Haltung nur von klinischen

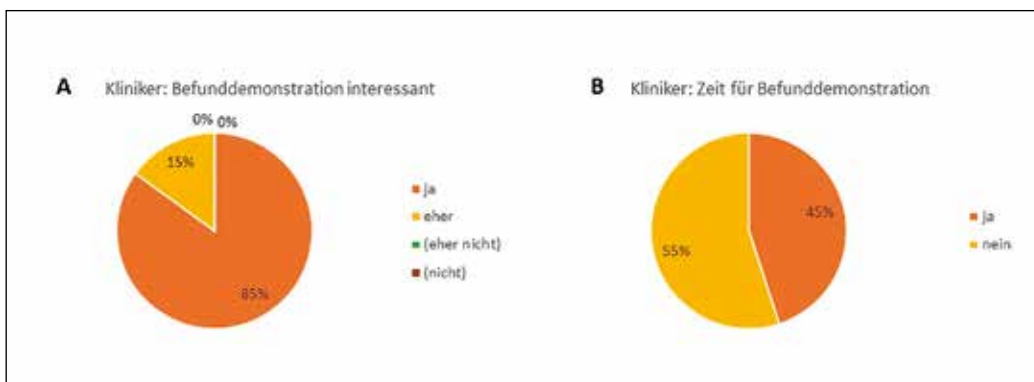
**Abbildung 1**

Ergebnisse einer Umfrage unter internen und externen Auftraggebern von 100 Erwachsenenautopsien eines Jahres am Institut für Pathologie der Universität Bern (Rücklauf 50%): Wert der Autopsie im Hinblick auf klinisch-pathologische Diskussion.

A Frage: Konnte die Autopsie die klinische Fragestellung beantworten?
B Frage: War die klinisch-pathologische Korrelation gut?

C Frage: Ergaben sich Befunde, die das klinische Vorgehen geändert hätten?

D Frage: Ergaben sich Befunde, die im weiteren Verlauf relevant geworden wären?

**Abbildung 2**

Ergebnisse der Umfrage: Wert der Befunddemonstration

A Frage: War die Befunddemonstration interessant?

B Frage: Hatten Sie Zeit für die Befunddemonstration?

Kolleginnen und Kollegen vertreten wird, trifft nicht ganz zu, denn immer mehr Pathologinnen und Pathologen schliessen sich diesem Trend an. Und da liegt unserer Meinung nach auch das Problem, wie in einer erst kürzlich erschienenen Publikation dargestellt¹¹.

Beitrag der Pathologie zum Autopsierückgang

Zum aktuellen Zeitpunkt wird die Autopsie in den Instituten für Pathologie fast weltweit als Nebenschauplatz betrachtet, was unweigerlich folgende Konsequenzen nach sich zieht: 1. Die Autopsien werden immer mehr von unerfahrenen Pathologinnen und Pathologen durchgeführt, 2. der Fokus der Qualitätskontrolle rückt deutlich in den Hintergrund und 3. die Finalisierung der Berichte dauert meistens sehr lange, manchmal mehrere Monate. Alle drei Punkte sind unter dem Gesichtspunkt einer hochqualitativen Medizin eigentlich inakzeptabel und müssen im Sinne der Selbstkritik auf Unverständnis stossen. Es gibt keinen Grund, dass die diensthabenden Fachärztinnen und Fachärzte während der Autopsie nicht überwiegend am Autopsietisch stehen und ihre Fachexpertise für den Fall und für die Ausbildung einsetzen.

Es gibt keinen Grund, dass häufig die von der Klinik gestellten Fragen vom Pathologen nur teilweise oder zum Teil gar nicht beantwortet werden, dafür «nicht relevante und deskriptive Diagnosen» aufgeführt werden, selbstverständlich begleitet vom berühmten «Herzversagen» als Todesursache. Es gibt

auch keinen Grund, dass Monate vergehen, bis definitive Autopsieberichte vorliegen. In unserer Umfrage wurde die Frage nach der Befunderstellung innerhalb nützlicher Frist nur in 47% der Fälle mit «Ja» beantwortet. Die Autopsiedemonstrationen finden «traditionell» nach Abschluss der Präparation statt, was für die klinischen Kolleginnen und Kollegen in ihrem Arbeitsalltag mitunter schwierig zu organisieren ist. Gerade unter dem Aspekt der hohen Wertschätzung der Demonstrationen ist es schade, dass aus Zeitmangel oder anderen organisatorischen Schwierigkeiten diese oder eine zeitnahe Präsentation der Autopsiebefunde nicht stattfindet und somit auch keine unmittelbare Falldiskussion zustande kommt (Abbildung 2).

Wir sind klar der Meinung, dass eine Modernisierung der Autopsie nicht möglich und ihr Ende definitiv besiegelt sein wird, solange diese drei Probleme nicht deutlich und nachhaltig verbessert werden. Ein Artikel im British Medical Journal mit dem Titel «Death of the teaching autopsy» aus dem Jahre 2003 unterstützt diese Aussage¹². Selbstverständlich haben sich in den letzten Jahren viele Vertreter der Pathologie für die Autopsie stark eingesetzt, dieser Ansatz scheint jedoch aufgrund der vorliegenden Autopsieraten das Ende der Autopsie lediglich zu verzögern.

Tabelle 1 fasst die in der Literatur am häufigsten genannten Ursachen für den Autopsierückgang zusammen.

Tabelle 1

Häufige Faktoren für den Rückgang der Autopsierate

Faktoren	Kommentar
Sozioökonomische Aspekte	
Gesetzgebung	Zustimmungsmodell > Widerspruchsmo- dell
Religion	muss respektiert werden, wenn kein ausserordentlicher Todesfall vorliegt
Gesellschaft	beeinflusste Perzeption der Autopsie in den Medien
Kosten	Kosten überwiegen im Vergleich zum Nutzen
Klinische Aspekte	
Angehörigengespräch	Fehlende Erfahrung und Schulung; Gespräch wird von ärztlichem Perso- nal geführt, das die Angehörigen zum Teil nicht kennt
Angstfaktor	viele Ärztinnen und Ärzte haben we- gen suboptimaler Fehlerkultur Angst vor verpassten Diagnosen
Bildgebende Verfahren	Die verbesserte Bildgebung wird als Ersatz für die Autopsie gesehen.
Pathologische Aspekte	
Einsatz	Autopsie wird als Nebenschauplatz betrachtet
Autopsiebericht	Autopsieberichte werden teilweise nach Monaten finalisiert
Autopsiedemonstration	Die Veranstaltung ist nicht «kunden- freundlich».

Massnahmen zur Qualitätssteigerung der Autopsie

Aus strategischer Sicht treffen Massnahmen immer dann auf eine breite Zustimmung, wenn sie einfach, konzis und kostengünstig sind. Im folgenden Abschnitt werden deshalb die Massnahmen aufgeführt, welche diese Eigenschaften am ehesten aufweisen.

1. Einsatz der erfahrenen Pathologinnen und Pathologen

Die Anwesenheit von erfahrenen Pathologinnen und Pathologen während der Sektion garantiert eine zielgerichtete und problemorientierte Obduktion, eine gute Ausbildung der Assistierenden mit Hinblick auf das Handling zukünftiger Schnellschnitt- und Operationspräparate, eine optimale Auswahl der Befunde für zukünftige Studentenurse und in Rücksprache mit den klinischen Kolleginnen und Kollegen eine vernünftig organisierte klinisch-pathologische Fallbesprechung (nicht jede Autopsie benötigt unbedingt eine Falldemonstration).

2. Qualität der postmortalen Berichte

Optimal strukturierte Berichte sollten immer auf die gestellten Fragen Stellung nehmen. Die Struktur sollte von derjenigen der Berichte für die Operationspräparate nur gering abweichen, das heisst kurz, pragmatisch, aber präzise sein. Die wichtigsten Befunde sollten mit makroskopischen und histopathologischen Bildern untermauert sein, welche auch unter Umständen von den klinischen Kolleginnen und Kollegen für das Gespräch mit den Angehörigen benutzt werden können.

3. Arbeitsprozessoptimierung

Am Institut für Pathologie der Universität Bern findet seit 2010 durch die Implementierung des Lean-Management-Systems eine kontinuierliche Arbeitsprozessoptimierung statt, welche neben einer verbesserten Raumnutzung und einem optimierten Einsatz des Personals auch zu einer deutlichen Reduktion der Durchlaufzeiten für Biopsie- und Operationspräparate geführt hat¹³. Ein ähnlicher Ansatz wird auch zu einer deutlichen Optimierung des Arbeitsprozesses in der postmortalen Diagnostik führen.

4. Supportive Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle der Autopsie sollte supportiv sein und somit im Dienste der klinischen Kolleginnen und Kollegen stehen. Unter Qualitätskontrolle ist nicht die Entdeckung unbekannter Befunde zu verstehen, sondern vielmehr die makroskopische und histologische Untersuchung der klinisch durchgeführten Eingriffe und gestellten Diagnosen. Wenn zum Beispiel ein Todesfall wegen eines akuten Myokardinfarktes drei Wochen nach einem operativen Eingriff eintritt, dann ist die autopsische Bestätigung des Myokardinfarktes zwar ein wichtiger Aspekt, aber für das Gespräch mit den Angehörigen die Aussage «Operationssitus ohne wesentliche pathologische Veränderungen» vielleicht sogar noch wichtiger.

5. Klare Indikationsstellung zur Autopsie

Sollte jede Patientin und jeder Patient autopsiert werden? Die Frage muss nicht zwangsläufig mit Ja beantwortet werden. Obgleich eine hohe Autopsierate wünschenswert wäre, sind unter dem Aspekt einer Priorisierung unserer Meinung nach folgende klar definierte Indikationsstellungen in Betracht zu ziehen:

- Metastasierende Tumore: Gemäss der UICC-Klassifikation hat die Autopsie hier den höchsten C-Faktor (C5)¹⁴. Ein definitives autoptisches TNM-Stadium macht als Vergleich zu den «intra vitam» erhobenen Befunde absolut Sinn.
 - Beurteilung des Situs bei Status nach Operationen
 - unklare oder komplizierte Krankheitsverläufe bei natürlichen Todesursachen
- Je nach Indikation sollte in Erwägung gezogen werden, ob wirklich eine komplette Autopsie notwendig ist. Häufig können die klinisch relevanten Fragen mit einer Teilsektion (Thorax oder Abdomen) bereits beantwortet werden. Folglich wäre auch die Erschaffung einer Subspezialisierung «Klinische Autopsie» in der Pathologie, wie in der Literatur berechtigterweise vorgeschlagen¹¹, wahrscheinlich nicht nötig und eher als «ultima ratio» in Betracht zu ziehen. Die Massnahmen sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Zusammenfassung

Konklusiv muss unterstrichen werden, dass fortlaufende Hinweise auf die Wichtigkeit der Autopsie in der medizinischen Literatur und in der Presse unter den aktuellen Voraussetzungen keinen Erfolg zeigen. Eine Modernisierung des Autopsiewesens ist überfällig und kann nur mit einem Kulturwechsel und mit intensiver interdisziplinärer Arbeit erreicht werden. In diesem Szenario würden auch die Kosten in einem vertretbaren und vernünftigen Verhältnis zum Nutzen stehen.

Literatur

1. Lemaire JF, Fornès P, Kintz P, Lentz T. *Autour de l'empoisonnement de Napoléon*. Paris: Nouveau Monde éditions; 2002.
2. Lugli A, Zlobec I, Singer G, Kopp Lugli A, Terracciano LM, Genta RM. Napoleon Bonaparte's gastric cancer: a clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology* 2007;4:52-7.
3. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007;369:1471-80.
4. Turnbull A, Osborn M, Nicholas N. Hospital autopsy: Endangered or extinct? *Journal of clinical pathology* 2015;68:601-4.
5. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *Jama* 2003;289:2849-56.
6. Moch H. [Documentation of the diagnostic quality of hospitals: evaluation of autopsy reports]. *Der Pathologe* 2011;32 Suppl 2:282-6.
7. Moch H, Wegmann W, Mihatsch MJ. [Autopsy and modern medicine]. *Praxis* 1999;88:861-7.
8. Bode PK, Cathomas G, Vogt P, Moch H. [Clinical autopsy]. *Praxis* 2014;103:65-9; quiz 70-1.
9. Bamber AR, Quince TA. The value of postmortem experience in undergraduate medical education: current perspectives. *Advances in medical education and practice* 2015;6:159-70.
10. Lugli A, Anabitarte M, Beer JH. Effect of simple interventions on necropsy rate when active informed consent is required. *Lancet* 1999;354:1391.
11. van den Tweel JG, Wittekind C. The medical autopsy as quality assurance tool in clinical medicine: dreams and realities. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2015.
12. O'Grady G. Death of the teaching autopsy. *Bmj* 2003;327:802-3.
13. Gerber M. Swiss Quality Award - die Gewinner. *Schweizerische Ärztezeitung* 2014;95:1521-23.
14. Wittekind C, Meyer HJ. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7th edition ed. Weinheim: Wiley; 2010.

Tabelle 2

Beitrag der Pathologie zur Steigerung der Qualität im Autopsiewesen

Massnahme	Kommentar
Einsatz der Fachärzteschaft	erfahrene Pathologinnen und Pathologen sind vollzeitlich im Autopsiebetrieb tätig (keine «Nebenamtkultur»)
Berichtsstruktur	Die Struktur der postmortalen Berichte muss auf einer soliden klinisch-pathologischen Korrelation basieren.
Arbeitsprozess	Der Arbeitsprozess in der Autopsie ist veraltet und muss mittels modernen Managementsystemen optimiert werden
Qualitätskontrolle	Die Pathologie ist ein klinisches Fach und folglich als Partner der behandelnden Ärzteschaft zu verstehen.
Indikationsstellung	Die Indikationsstellung zur Autopsie muss medizinisch sinnvoll und klar definiert sein.

Was erwartet der Anästhesist vom Chirurgen?

Gefragt ist Kommunikation über die Blut-Hirn-Schranke hinweg. – Als unser lieber Kollege Claudio Caviezel mit der Bitte an uns herangetreten ist, einen Artikel zum Titelthema zu verfassen, haben wir ihm versprochen, bis Redaktionsschluss einen solchen zu liefern, der sowohl amüsant zu lesen als auch mit einer kernigen Aussage bestückt ist.

Corinna von Deschwanden, corinna.vondeschwanden@usz.ch

Michael A. Tucci, michael.tucci@usz.ch



Corinna von Deschwanden



Michael A. Tucci

Was erwarten wir von euch? Gibt es da überhaupt etwas? Fachliche Mindestanforderung für den Chirurgen, dessen Patienten wir anästhesieren? Oder sollen wir uns kurz fassen mit einer kernigen Aussage wie: «Shut up and cut!» (Analog zum Titel des Films über die Dixie Chicks: «Shut up and sing»)? Das kann es doch nicht sein, was Claudio da von uns erwartet. So haben wir alsdann nach alter Väter Sitte das Problem analysiert und beginnen mit einem kleinen, nicht allzu ernst gemeinten Exkurs in die graue Vorzeit der Anästhesie.

Die moderne Anästhesie hat im «Ether Dome» in Boston schon primär einen schlechten Start hingelegt: Morton, der Anästhesist, soll angeblich zu Warren, dem Chirurgen, gesagt haben: «Your patient is ready, Sir!» Im Anschluss an die Operation, in erfolgreicher Allgemeinanästhesie durchgeführt, verkündete Warren dann voller Stolz unter tosendem Applaus: «This is no Humbug!» Wie heute hat auch damals der Chirurg auch die Lorbeeren für die gute Anästhesie kassiert.

Natürlich devote Haltung?

Manche Chirurgen begannen, das «Sir» als natürlich devote Haltung des Anästhesisten gegenüber dem Chirurgen zu deuten und ihr Verhalten dem Anästhesisten gegenüber dem entsprechend anzupassen. Die Themen «Augenhöhe» und «Respekt» waren damit vom Tisch. Nicht dass dies heute noch der Fall wäre, ganz und gar nicht. Eine «shut up and gas»-Mentalität ist im Verhalten des modernen Chirurgen gegenüber uns eigentlich nicht spürbar. Wir möchten dennoch diesen Chirurgenfehler gerne korrigieren und eine Sache klarstellen: William Thomas Green Morton war Zahnarzt!

Das Bild von Chirurgen und Anästhesisten hat sich seither etwas unterschiedlich entwickelt und auf beiden Seiten bei manchen Exponenten eine gewisse abstruse Selbstwahrnehmung und Verhaltensweise hervorgerufen.

Die Geschichte der Chirurgen und Anästhesisten ist eine alte Geschichte. Sie erzählt von Heldenmut, Kämpfen für die Gesundheit, engelsgleich fliegenden Rettern und Künstlern, bestückt mit Messern, Scheren, Nadeln und Schläuchen. Sie erzählt aber auch von Ungleichgewicht, Missverständnissen, Fehl-

informationen und Respektlosigkeit und vor allem erzählt sie von fehlender Kommunikation, immer und immer wieder, auf beiden Seiten.

Auf einer Seite steht der mit Blut getaufte Held, der hochbegabte Chirurg, der mit ruhiger Hand genau die richtigen Schnitte präzise am richtigen Ort zur richtigen Zeit auf die richtige Weise führt und bereits im Vorfeld genau weiss, wie lange sein Eingriff gehen wird und was sein Patient für diesen Eingriff alles brauchen wird. Auf der anderen Seite steht der Denker, das Universalgenie, das nicht nur dem Patienten die Besinnung raubt, sondern auch Tote wieder zum Leben erwecken und überhaupt eigentlich alles kann. Intellektuell hochbegabt, dem Chirurgen bezüglich Geschicklichkeit in nichts nachstehend und rund um die Uhr mit begeisterter Motivation am Werk. Kurz: der Anästhesist!

Wie sieht der Alltag aus?

Im Alltag steht der Held nicht in Blut getauft am Tisch, sondern in Blut gebadet und ist sich ganz sicher, dass er dies nur dem Anästhesisten zu verdanken hat, jenem «z'Leidwercher», der sicher wieder einen Weg gefunden hat, die Gerinnung so fies zu manipulieren und den zentralvenösen Druck so hoch zu halten, dass es einfach bluten muss! Ein FFP muss her! Sofort! All dies tut der Anästhesist sicher nur aus purer Boshaftigkeit, weil der Chirurg nicht um 8:00 Uhr im Saal gestanden hat, sondern noch «was Dringendes» zu erledigen hatte, wie halt jeden Morgen vor dem OPS... Der Anästhesist ist nun auch ganz selber schuld, dass die Whipple-Operation nicht wie angekündigt fünf, sondern neun Stunden dauert, wenn er die Gerinnung nicht im Griff hat. Ausserdem hat der ja gar keine Ahnung, wie schwierig das hier bei diesem Patienten ist. Alles verwachsen und überhaupt, einfach mal wieder ein klassischer Shitcase!

Soll der Anästhesist sich doch besser mal um eine anständige Gerinnung kümmern, anstatt Kaffee zu trinken ... Wo ist er überhaupt? Da sitzt ja nur ein verängstigter Assistent auf dem Schemel und wagt von Zeit zu Zeit einen kurzen Blick über die Tücher! Faule Säcke, diese Anästhesisten! Eigentlich arbeiten die ja nie wirklich! Soll der Chirurg noch einen VAC-Wechsel machen, anschliessend?

Auf der anderen Seite der Blut-Hirn-Schranke sieht es nicht wirklich anders aus

Der Anästhesist weiss genau, was er tut! Ihm ist klar, dass die Blutung nur chirurgischen Ursprungs sein kann. Messer, Schere, Schnitt, Blutung. So einfach ist das. Aber der Chirurg versteht das mal wieder nicht. Die Gerinnung ist gut und der Chirurg versteht auch davon nichts. Das Labor sagt's, das Rotem sagt's, das Multiplate zeigt dasselbe Resultat, und FFP gibt man nicht! Nur Weicheier und solche, die es nicht verstanden haben, geben FFP! Dieses Exemplar eines Chirurgen hier ist sowieso nicht übermässig begabt, überhaupt sind die Chirurgen an anderen Häusern besser... Wenn der Anästhesist dem Chirurgen jetzt noch sagt, dass der Patient neu aufgetretene ST-Hebungen hat, rastet der völlig aus und ist total überfordert! Er lässt das jetzt lieber...

Offensichtlich hat sich der Vertreter der schneidenden Zunft mal wieder völlig überschätzt. Hätte man schon am Vortag wissen können, dass diese Whipple-OP bei diesem Chirurgen so in 5 Stunden nicht klappen kann. Und jetzt blutet es und er findet die Quelle mal wieder nicht. Dann macht der sicher noch anschliessend einen VAC-Wechsel, damit ihm heute wenigstens irgendwas gelingt! Da geht der Anästhesist besser mal raus und legt einen ZVK oder holt sich schnell einen Kaffee, Volumen schütten kann der Assistent ja auch...

Was erwarten wir voneinander und wie können wir unser eigentliches gemeinsames Ziel erreichen, unserem Patienten das Bestmögliche zu bieten? Die chirurgo-anästhesiologische eierlegende Wollmilchsau ist nicht unerreichbar fern, und sie kann von beiden Seiten mit wenig Aufwand gemolken werden. Gegenseitiger Respekt, offene Kommunikation auf Augenhöhe und Ehrlichkeit: Wenn wir es schaffen, unser Handeln von diesen drei Prinzipien leiten zu lassen, dann haben wir gewonnen und werden unsere gegenseitigen Erwartungen erfüllen können.

Um es noch erwähnt zu haben: Ja, wir Anästhesisten bewundern und beneiden euch Chirurgen ein bisschen um eure Fähigkeit zu heilen und darum, dass ihr grundsätzlich bestimmt, wo's lang geht mit der Behandlung des Patienten. Wir sind aber auch froh, dass wir uns auf das konzentrieren können, was uns Spass macht. Jeden Tag mit angewandter Physiologie und Pharmakologie zu jonglieren und die Gratwanderung der Anästhesie in Angriff zu nehmen (zugegeben, manche Grate sind breiter als andere...). Wir sind halt eben Adrenalinjunkies, wir Anästhesisten.

Wir ziehen aber auch respektvoll den Hut vor jedem Chirurgen, der sein Handwerk versteht, sich gut selbst einschätzen kann, seine Grenzen kennt und uns als die Fachleute, die wir sind, akzeptiert und respektiert!

Einige Beispiele zur Illustration:

- Respekt zeigt der Chirurg, wenn er zur geplanten ersten Schnittzeit gewaschen am OP-Tisch steht, wenn der erste Eingriff des Tages beginnen sollte. So fängt der Tag für alle bereits gut an und die «Z'Nüüni»-Pause kann rechtzeitig angetreten werden.
- Kommunikation ist, wenn die Anästhesieeinleitung mal etwas länger geht, sich die Schnittzeit dadurch hinauszögert und der Anästhesist den Chirurgen darüber informiert. Dieser kommt so in den sonst nur den Anästhesisten vorbehaltenen Genuss eines Kaffees im OP-Trakt.
- Ehrlichkeit ist, wenn der Chirurg, der weiss, dass der Patient voroperiert ist und wahrscheinlich Verwachsungen hat, die OP-Zeit mit korrekt voraussichtlich über 8 Stunden angibt und nicht versucht, sie zu «trimmen», damit sie noch aufs OP-Programm am Nachmittag passt. Ungemach ist sonst für alle vorprogrammiert.
- Kommunikation auf Augenhöhe ist es, wenn der Chirurg den Patienten sieht und ihn dieses mulmige Gefühl beschleicht, dass der eventuell doch kränker sein könnte als primär angenommen und zum Hörer greift, den

Anästhesisten anruft und ihm sagt, er soll den Patienten mal anschauen, bevor er wieder nach Hause geht, denn der hat andersartige Zacken im EKG, als die anderen sonst haben, und könnte vielleicht vor der OP in zwei Wochen noch Abklärungen brauchen, von denen der Anästhesist vielleicht etwas mehr versteht.

- Kommunikation ist auch die Mitteilung «es blutet», oder «ich hab gerade in die Carotis gestochen». Wenn euch was beunruhigt oder ihr das Gefühl habt, dass es wichtig sein könnte, lasst es uns wissen. Wenn ihr sonst vermeintlich anästhesiebezogene Probleme habt, sagt ihr uns das ja auch (z. B.: «Der Patient ist nicht mehr relaxiert»).
- Respekt ist auch, wenn ihr das Aspirin und Plavix nicht einfach absetzt, weil ihr was operieren wollt, sondern es vielleicht vorher mit uns oder dem primär verordnenden Hausarzt besprecht (gibt auch einen Punkt bei Kommunikation). Vielleicht hat sich ja jemand etwas dabei gedacht, als er diese Medikamente verordnet hat.

In unserer kumulativ über 30jährigen ärztlichen Tätigkeit auf beiden Seiten der «Blut-Hirn-Schranke», im öffentlichen und privaten Sektor, haben wir gelernt, dass es nichts gibt, worüber man nicht sprechen sollte und nichts so schädlich ist wie schlechte oder gar keine Kommunikation, Unaufrichtigkeit und Respektlosigkeit. Leider begegnen wir auf beiden Seiten diesen Phänomenen immer wieder. Daraus resultieren Fehler, schlechte Stimmung und unter Umständen Leid und Krankheit.

Wir erwarten nicht viel. Ein Chirurg muss keine Wunder vollbringen und auch kein EKG perfekt interpretieren können, dafür hat er ja uns, die Denker, die Anästhesisten (oder alternativ die Internisten, da geht's halt einfach etwas länger). Wenn er begabt ist, wird er eines Tages schnell und sauber operieren und seine Indikationen korrekt stellen. Das erwarten wir nicht, das setzen wir voraus. Fachlich können und wollen wir euch nicht reinreden, das überlassen wir euch Spezialisten. Aber die drei magischen und eigentlich ganz simplen Dinge wie Ehrlichkeit, Respekt und Kommunikation auf gleicher Augenhöhe, die erwarten wir von euch.

Wir hoffen, unsere offene Kommunikation und gnadenlose Ehrlichkeit hat euch amüsiert und vielleicht auch bei dem einen oder anderen ein Schmunzeln hervorgerufen (durchaus eine Intention der Autorenschaft). Wenn es nun gelänge, auch nur eine winzig kleine Kleinigkeit des oben Ausgeführten in den Arbeitsalltag zu integrieren, dann seid versichert, wir freuen uns jeden Tag aufs Neue darauf, euch auf der anderen Seite der Blut-Hirn-Schranke wieder zu sehen.

Practicing in Northern Indiana: Experiences of a Swiss surgeon in the USA

In the fall of 2014, after long discussions with my family, I decided to take on a new responsibility and accepted the position of Director of Thoracic Oncology and Minimally Invasive GI Surgery at the Indiana University Health Goshen Center for Cancer Care. Time flies, and already more than a year has passed since we moved from Basel to northern Indiana in the American mid-west. Here are some of my impressions and experiences as a Swiss surgeon in the American health care system.

Urs von Holzen
uvonholzen@goshenhealth.com



After having spent several years during Fellowships in the US, we were already quite used to the American way of life and the challenges involved in moving to the US. However, so far we were always living in major metropolitan areas (Houston, Philadelphia and Boston), and in Switzerland, we were living in Basel. In contrast, Goshen and its sister town Elkhart are typical small mid-western towns in rural Indiana with a population of about 30'000 people in Goshen and 50'000 in Elkhart. Around town is the second largest Amish Community in the United States. It is not uncommon to get stuck on the streets behind a horse buggy - quite a difference to ultra-modern and efficient Switzerland. Many local businesses as well as the hospital have dedicated horse parking spaces. Goshen is located just south of the state line to Michigan. Northern Indiana and southern Michigan (Michiana) are rural areas in the American mid-west, with large corn fields, forests and rolling hills. Wildlife is abundant, and we have deer run through our backyard regularly. The southern shore of Lake Michigan with its enormous sand dunes and its great beaches is close by. Notre Dame University, one of the most famous US universities with probably the most beautiful campus of any university in the United States is about 30 minutes away in South Bend.

Largest Surgical Oncology group in the state

The Indiana University Health Goshen Center for Cancer Care is the only comprehensive cancer center in northern Indiana and has a potential catchment area of 1'200'000 people within 50 miles around the hospital. The center employs the largest Surgical Oncology group in the state, has state of the art Radiation Oncology treatment facilities and equipment as well as a large clinical trials unit, including phase I, first in human trials. All major cancer types can be treated. The cancer center applies an integrative approach, and all patients are discussed in different multidisciplinary, disease specific tumor boards. Surgical, medical and radiation oncology services are all located in the same building, making navigating the system very easy for the patients and the providers. Dedicated support services like naturopathic physicians, dietitians, psycho-oncology counselors and social services are readily available all the time and are part of the treatment plan. The patients are treated in a calm atmosphere and the staff is extremely friendly and helpful.

The OR suite is immediately adjacent to the cancer center. All the OR rooms are very generous in size and are equipped as minimally invasive suites with central imaging routing capabilities to several different monitors. Monitors, as well as equipment is located on mobile booms on the ceilings and rooms can be adjusted to the needs of the procedures.

Patient care at most hospitals in the US is organized similar to the care at private hospitals in Switzerland. Attending surgeons have admitting privileges and are responsible for their own patients. Being at a highly specialized cancer center, I usually get to operate together with one of my partners, with the help of residents and medical students if available and appropriate. Postoperative care for patients in the intensive care unit is provided together with intensivists. Patients on the surgical floors are managed by our team of physician assistants and nurse practitioners. Additionally, every provider has a personal nurse assigned to him who helps run the clinic and fields outside phone calls from patients.

Novel therapeutic approaches to esophageal and GE junction cancer

Besides my clinical responsibilities in treating patients at the hospital and the continued development of the thoracic and minimally invasive GI surgery programs, I also lead a basic and translational science laboratory at the Harper Cancer Research Institute at the Indiana University School of Medicine in South Bend. In collaboration with other research groups, we investigate novel therapeutic approaches to esophageal and GE junction cancer. Ongoing research collaborations exist with the University Hospital Basel.

Practicing in the US health care system poses some challenges as the system is quite different from the Swiss system, and major changes are currently happening with the implementation of the Affordable Care Act (Obamacare). The health care system is highly fragmented and health care is delivered by many different organizations. Most health care facilities are owned and operated by private business entities. About two thirds of the health care organizations are non-profit organizations, the other third are for profit organizations and government owned facilities.

Health insurance for younger people (under than 65 years old) is mainly provided by employers or the employers of family members. It is important to note that maintaining health insurance is closely related to keeping your job. Losing your job means losing your health insurance. There is private insurance available; however, cost is often a prohibiting factor in obtaining health insurance for many people. With the passing of the Affordable Care Act in 2010 and its implementation since 2014, it became mandatory to obtain health insurance. Public insurance marketplaces were introduced where people can shop for different insurance plans that suit their needs. These plans are regulated in what they have to cover, and are graded on the amount of out of pocket payments. Case payment limits and yearly payment limits, long a part of many insurance plans in the US, finally became prohibited. Enforcement of the mandatory health insurance is structured through penalties and tax credits. However, for many people it is still cheaper to pay the penalties or accept lower tax credits than paying for their insurance. Therefore, despite the Affordable Care Act, a large portion of the US population is still uninsured and has limited access to the health care system.

The nation's social insurance program

For elderly or disabled people as well as government employees, health care is provided by the government. The centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), covers over 110 million people through Medicare, Medicaid, the Children's Health Insurance Program, and the Health Insurance Marketplace. Medicare is the nation's social insurance program. It currently uses about 30 private insurance companies to cover patients over 65 years of age, as well as younger patients with certain disabilities. People pay into the program over the course of their life, and once eligible, receive coverage without regard to income or health status. Medicaid primarily provides coverage to low-income children and adults but also provides services to people with disabilities and elderly individuals.

Reimbursement systems differ substantially from Switzerland. Most services are still paid on a fee-for-service system. Bundled payment systems are in development and certain pilot projects are currently being tested. However, every hospital or health care organization has their own charge master prices for the services they provide. These charges are ridiculously high, and might be charged to patients without insurance. Patients are able to negotiate these prices with the hospitals to receive discounts. No insurance company pays these charge master prices. The insurance companies negotiate the prices they are going to pay for requested services with the health care organizations. Discount rates up to 70 or 80% of the charge master charges are not uncommon. Therefore, the price for the same service in one hospital



can be quite different from the price in another hospital. The same applies for physician's professional fees. Depending on the insurance company's negotiation with the health care organization or provider, discounts are applied to the physician's fees as well.

DRG system similar to Switzerland

As the exception, CMS is allowed to pay for services based on their cost estimates and employs a DRG system similar to Switzerland for hospital reimbursement. But CMS is not allowed to negotiate prices for medications and medical devices, so these charges remain mostly unregulated.

Depending on the insurance plan, and possibly the patient's employer that offers the health insurance, patients are required to seek care within certain health care organizations or networks. If patients seek care outside of their insurance company's preferred provider network, higher out of pocket payments are required. Also, more and more health care organizations are acquiring primary care practices and are integrating them into their network. These providers are then required to refer patients that need specialty care to other in-network providers or hospitals. This leads to a largely increased administration work load for the hospitals, as most patients have to undergo a precertification process with the insurance companies, before they can be treated at the hospital.

Despite all these challenges, we can deliver cutting-edge, research driven high quality of care for our patients and are actively engaged in the health management of our population. It is possible to really make a difference in the lives of the people in our community. The spectrum of disease I see and can treat is amazing. Working together with amazing people at the Indiana University Health Goshen Center for Cancer Care, a comprehensive cancer center, is a great experience and a lot of fun.



Literatur / Bibliographie:

1. Altman D, Frist WH. Medicare and Medicaid at 50 Years: Perspectives of Beneficiaries, Health Care Professionals and Institutions, and Policy Makers. *JAMA*. 2015 Jul 28;314(4):384-95. doi: 10.1001/jama.2015.7811.

Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis

Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2015 December

OX40 expression enhances the prognostic significance of CD8 positive lymphocyte infiltration in colorectal cancer

Weixler B, Cremonesi E, Sorge R, Muraro MG, Delko T, Nebiker CA, Däster S, Governa V, Amicarella F, Soysal SD, Kettelhack C, von Holzen UW, Eppenberger-Castori S, Spagnoli GC, Oertli D, Iezzi G, Terracciano L, Tornillo L, Sconocchia G, Droeser RA.
Oncotarget. 2015 November

Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer

Amicarella F, Muraro MG, Hirt C, Cremonesi E, Padovan E, Mele V, Governa V, Han J, Huber X, Droeser RA, Zuber M, Adamina M, Bolli M, Rosso R, Lugli A, Zlobec I, Terracciano L, Tornillo L, Zajac P, Eppenberger-Castori S, Trapani F, Oertli D, Iezzi G.
Gut. 2015 December

The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts

Muenst S, Läubli H, Soysal SD, Zippelius A, Tzankov A, Hoeller S.
J Intern Med. 2016 January

Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy: Analysis of Associated Risk Factors

Haltmeier T, Kaderli RM, Kurmann A, Beldi G, Angst E, Candinas D, Gloor B.
Am Surg. 2015 November

Significant lethality following liver resection in A20 heterozygous knockout mice uncovers a key role for A20 in liver regeneration

Studer P, da Silva CG, Revuelta Cervantes JM, Mele A, Csizmadia E, Siracuse JJ, Damrauer SM, Peterson CR, Candinas D, Stroka DM, Ma A, Bhasin M, Ferran C.
Cell Death Differ. 2015 December

CRTC2 polymorphism as a risk factor for the incidence of metabolic syndrome in patients with solid organ transplantation

Quteineh L, Bochud PY, Golshayan D, Crettol S, Venetz JP, Manuel O, Kutalik Z, Treyer A, Lehmann R, Mueller NJ, Binet I, van Delden C, Steiger J, Mohacsi P, Dufour JF, Soccia PM, Pascual M, Eap CB, and The Swiss Transplant Cohort Study.
Pharmacogenomics J. 2015 December

Candida Score as a Predictor of Worse Outcomes and Mortality in Severely Injured Trauma Patients with Positive Candida Cultures

Haltmeier T, Inaba K, Efron Z, Dollbaum R, Shulman IA, Benjamin E, Lam L, Demetriades D.
Am Surg. 2015 October

Incretin effects, gastric emptying and insulin responses to low oral glucose loads in patients after gastric bypass and lean and obese controls

Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC, Peters T, Beglinger C, Peterli R.
Surg Obes Relat Dis 2015 November

Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: a prospective randomized trial.

Schneider J, Peterli R, Gass M, Slawik M, Peters T, Wölnerhanssen BK.
Surg Obes Relat Dis. 2015 July

Management von Komplikationen nach Adipositaschirurgie

Wölnerhanssen B, Peterli R.
Der Chirurg 2015 Oktober

Important mitochondrial proteins in human omental adipose tissue show reduced expression in obesity

Lindinger PW, Christe M, Eberle AN, Kern B, Peterli R, Peters T, Jayawardene KJ, Fearnley IM, Walker JE.
Data Brief. 2015 April

Dissociable Behavioral, Physiological and Neural Effects of Acute Glucose and Fructose Ingestion: A Pilot Study

Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC, Schmidt A, Zimak N, Peterli R, Beglinger C, Borgwardt S.
PLoS One. 2015 June

Important mitochondrial proteins in human omental adipose tissue show reduced expression in obesity

Lindinger PW, Christe M, Eberle AN, Kern B, Peterli R, Peters T, Jayawardene KJ, Fearnley IM, Walker JE.
J Proteomics. 2015 June

Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications

Yu YH, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R.
Obes Rev. 2015 March

Implementation of Enhanced Recovery (ERAS) in Colorectal Surgery. Has a Positive Impact on Non-ERAS Liver Surgery Patients

Labgaa I, Jarrar G, Joliat GR, Allemann P, Gander S, Blanc C, Hübner M, Demartines N.
World J Surg. 2015 December

Successful minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: influence of preoperative imaging and intraoperative parathyroid hormone levels

Joliat GR, Demartines N, Portmann L, Boubaker A, Matter M.
Langenbecks Arch Surg. 2015 November

Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials

Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P.
Dig Surg. 2016 January

Robotic-Assisted Surgery Improves the Quality of Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer Compared to Laparoscopy: Results of a Case-Controlled Analysis

Allemann P, Duvoisin C, Di Mare L, Hübner M, Demartines N, Hahnloser D.
World J Surg. 2015 November

Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel

Matthey-Gié ML, Gié O, Deretti S, Demartines N, Matter M.
Ann Surg Oncol. 2015 December

Small for size: Laboratory perspective

Clavien PA, Eshmuminov D.
Liver Transpl. 2015 November

Where Oncologic and Surgical Complication Scoring Systems Collide: Time for a New Consensus for CRS/HIPEC

Lehmann K, Eshmuminov D, Slankamenac K, Kranzbühler B, Clavien PA, Vonlanthen R, Gertsch P.
World J Surg. 2015 December

Too Many Languages in the ALPPS: Preventing Another Tower of Babel?

Linecker M, Kron P, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA.
Ann Surg. 2016 January

Ipilimumab induced anorectal fistula

Balaphas A, Restellini S, Robert-Yap J, Morel P, Roche B, Ris F.
J Crohns Colitis. 2015 December

Epidemiology of Staphylococcus aureus Surgical Site Infections

Marimuthu K, Eisenring MC, Harbarth S, Troillet N.
Surg Infect (Larchmt). 2015 December

A significant effect of the KIR ligand HLA-C on fibrosis progression in chronic C hepatitis with or without liver transplantation

Buhler S, Giostra E, Gbame C, de Rham C, Mullhaupt B, Dufour JF, Majno P, Negro F, Bochud PY, Villard J.
Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS) and Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Liver Int. 2015 December

Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis

Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard JL, Platon A, Poletti PA, Bühler L.
World J Gastroenterol. 2015 November

Adapting anatomy teaching to surgical trends: a combination of classical dissection, medical imaging, and 3D-printing technologies

Fasel JH, Aguiar D, Kiss-Bodolay D, Montet X, Kalangos A, Stimec BV, Ratib O.
Surg Radiol Anat. 2015 November

Cell rearrangement in transplanted human islets

Lavallard V, Armanet M, Parnaud G, Meyer J, Barbieux C, Montanari E, Meier R, Morel P, Berner T, Bosco D.
FASEB J. 2015 November

Minimally invasive surgery versus percutaneous radio frequency ablation for the treatment of single small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma: a case-control study

Vitali GC, Laurent A, Terraz S, Majno P, Buchs NC, Rubbia-Brandt L, Luciani A, Calderaro J, Morel P, Azoulay D, Toso C.
Surg Endosc. 2015 November

Enhanced Reality and Intraoperative Imaging in Colorectal Surgery

Ris F, Yeung T, Hompes R, Mortensen NJ.
Clin Colon Rectal Surg. 2015 September

A low observed-to-expected postoperative mortality ratio in a Swiss high-standard peri-operative care environment – an observational study

Wickboldt N, Haller G, Delhumeau C, Walder B.
Swiss Med Wkly. 2015 October

Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons

Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F.
Langenbecks Arch Surg. 2015 October

Discriminatory influence of Pinpoint perfusion imaging on diversion ileostomy after laparoscopic low anterior resection

Ris F, Buchs NC, Morel P, Mortensen NJ, Hompes R.
Colorectal Dis. 2015 October

Fluorescence angiography in laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses with pinpoint perfusion imaging – a critical appraisal with specific focus on leak risk reduction

James DR, Ris F, Yeung TM, Kraus R, Buchs NC, Mortensen NJ, Hompes RJ.
Colorectal Dis. 2015 October

Current status of hepatocyte xenotransplantation

Meier RP, Navarro-Alvarez N, Morel P, Schuurman HJ, Strom S, Bühler LH.
Int J Surg. 2015 November

**Innovation Grant
der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Laparo- und Thorakoskopische Chirurgie SALTC**

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Laparo- und Thorakoskopische Chirurgie SALTC verleiht einen Innovationsgrant von CHF 5'000 für ein innovatives klinisches Projekt im Gebiet der laparoskopischen und thorakoskopischen Chirurgie.

Bedingungen: Innovativer klinischer Ansatz mit wissenschaftlicher Begleitforschung im Gebiet der minimalinvasiven Chirurgie. Schweizer Autoren können auch im Ausland erarbeitete Projekte einsenden, ausländische Autoren können in der Schweiz entstandene Arbeiten einreichen. Elektronische Einreichung (pdf oder Word). Sprachen: Englisch, Französisch, Deutsch.

Annahmeschluss: **30. April 2016**

Einsenden an: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

**Innovation Grant
de l'Association Suisse pour la Chirurgie Laparoscopique et Thoracoscopique ASCLT**

L'Association Suisse pour la Chirurgie Laparoscopique et Thoracoscopique ASCLT met au concours une bourse de CHF 5'000 récompensant un projet clinique innovant dans le domaine de la chirurgie minimalement invasive.

Conditions: Travail clinique avec une approche scientifique solide mettant les patients au bénéfice d'une approche chirurgicale minimalement invasive innovante. Le projet peut être réalisé à l'étranger si l'auteur principal est Suisse. Les auteurs étrangers doivent avoir accompli leur travail en Suisse. Soumission électronique (pdf ou word). Langues: Anglais, Français, Allemand.

Date limite de réception: **30 avril 2016**

Adresse: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

**Innovation Grant
of the Swiss Association for Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery SALTS**

The Swiss Association for Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery SALTS awards a grant of CHF 5'000 for an innovative clinical project taking advantage of a minimally invasive approach.

Requirements: Innovative clinical project capitalizing on a minimally invasive approach with a sound scientific approach. Swiss authors can submit work done abroad, non-Swiss authors must have performed their project in Switzerland. Electronic submission (pdf or word). Language: English, French or German.

Reception deadline: **April 30th, 2016**

Submission to: PD Dr. M. Adamina, Chairman Scientific & Research Committee SALTS, Kantonsspital Winterthur, Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Brauerstrasse 15, CH - 8401 Winterthur. Email: michel.adamina@ksw.ch

THE SALTC MASTERCLASS IN LAPAROSCOPIC COLORECTAL SURGERY: A hands-on experience

The SALTC organizes a unique 3-week course in laparoscopic colorectal surgery. The selected fellow rotates in 3 Swiss hospitals, where he shadows a specialist colorectal surgeon. The SALTC and the participating centers **guarantee that the fellow will scrub in 2-3 colectomies per center: he assists the first one, and operates under assistance the next 2.**

This year, the SALTC will offer 2 Masterclasses, which will take place during October-December 2016. The participating hospitals will be announced soon.

Travel and housing expenses are reimbursed by the SALTC for up to CHF 1'500/ fellow. The ideal fellow is in a training program with good perspectives for a career in a Swiss hospital, has a main interest in colorectal surgery, and has already acquired a good level in laparoscopy (assisted at least 10, performed under assistance at least 5 laparoscopic colectomies).

Applications should be submitted to Prof. D. Christoforidis, Viceprimario Chirurgia, Ospedale Regionale di Lugano, 6900 Lugano, before **June 30th, 2016.**

For details on how to apply and for any further information, visit www.saltc.ch or contact Prof. Dr. D. Christoforidis, Ospedale Regionale di Lugano, 091 811 69 56, dimitri.christoforidis@eoc.ch,